



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**  
**ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ**  
**ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ**

**Η ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ ΩΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ**  
**ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ**

**ΜΠΕΣΙΡΗ ΕΥΣΤΑΘΙΑ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Επιβλέπων Καθηγητής**

**ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ ΙΩΑΝΝΗΣ**

**Λαμία, 2019**



**UNIVERSITY OF THESSALY**

**SCHOOL OF SCIENCE**

**INFORMATICS AND COMPUTATIONAL BIOMEDICINE**

**THE PROCALCITONIN AS DIAGNOSTIC  
INDICATOR OF MICROBIAL INFECTION**

**MPESIRI EYSTATHIA**

**Master thesis**

**TRANTAFYLLOU IOANNIS**

**Lamia,2019**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ**

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ**

**«ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΑ»**

**Η ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ ΩΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ  
ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ**

**ΜΠΕΣΙΡΗ ΕΥΣΤΑΘΙΑ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Επιβλέπων Καθηγητής**

**ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ ΙΩΑΝΝΗΣ**

**Λαμία, 2019**

«Υπεύθυνη Δήλωση μη λογοκλοπής και ανάληψης προσωπικής ευθύνης»

Με πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων, και γνωρίζοντας τις συνέπειες της λογοκλοπής, δηλώνω υπεύθυνα και ενυπογράφως ότι η παρούσα εργασία με τίτλο [«τίτλος εργασίας»] αποτελεί προϊόν αυστηρά προσωπικής εργασίας και όλες οι πηγές από τις οποίες χρησιμοποίησα δεδομένα, ιδέες, φράσεις, προτάσεις ή λέξεις, είτε επακριβώς (όπως υπάρχουν στο πρωτότυπο ή μεταφρασμένες) είτε με παράφραση, έχουν δηλωθεί κατάλληλα και ευδιάκριτα στο κείμενο με την κατάλληλη παραπομπή και η σχετική αναφορά περιλαμβάνεται στο τμήμα των βιβλιογραφικών αναφορών με πλήρη περιγραφή. Αναλαμβάνω πλήρως, ατομικά και προσωπικά, όλες τις νομικές και διοικητικές συνέπειες που δύναται να προκύψουν στην περίπτωση κατά την οποία αποδειχθεί, διαχρονικά, ότι η εργασία αυτή ή τμήμα της δεν μου ανήκει διότι είναι προϊόν λογοκλοπής.

Ο/Η ΔΗΛΩΝ/-ΟΥΣΑ

Ημερομηνία

Υπογραφή

**Η ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ ΩΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ  
ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ**

**ΜΠΕΣΙΡΗ ΕΥΣΤΑΘΙΑ**

**Τριμελής Επιτροπή:**

ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΔΡΑΚΟΠΟΥΛΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ

**Επιστημονικός Σύμβουλος:**

Ονοματεπώνυμο.....

## Πίνακας περιεχομένων

ΠΙΝΑΚΕΣ – ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	9
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	11
SUMMARY.....	13
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 .....	19
1.1 ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ.....	19
1.1.1 ΠΩΣ ΔΙΑΚΡΙΝΟΥΜΕ ΜΙΑ ΙΟΓΕΝΗ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΜΙΑ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ.....	20
1.1 ΑΝΑΦΟΡΑ ΣΕ ΜΙΚΡΟΒΙΑ .....	21
Staphylococcus Aureus.....	21
Gram (+) κόκκος.....	22
Staphylococcus Epidermidis.....	24
Cons .....	26
Providencia Stuartii.....	27
Candida .....	28
Klebsiella Pneumoniae.....	31
E. Coli .....	33
Streptococcus Gallolyticus.....	36
Staphylococcus Capitis .....	38
Streptococcus Pyogenes.....	39
Pseudomonas Aeruginosa .....	41
Candida Parapsilosis.....	43
Enterococcus Faecoli .....	44
Acinetobacter Baumannii .....	46

Streptococcus Spp.....	50
Proteus Mirabilis.....	52
Staphylococcus Pneumoniae .....	52
Staphylococcus Hominis .....	53
Morganella Morganii.....	57
1.1 ΑΙΜΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ.....	59
1.1 ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΣΤΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ.....	60
1.1.1 Η ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ ΩΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ .....	60
1.1.1 Η ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ .....	63
1.1.1 Η ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ ΣΕ ΑΛΛΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ .....	67
1.4.4 CRP ΚΑΙ ΣΗΨΗ .....	67
1.4.5 CRP ΚΑΙ Η ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ .....	69
1.4.6 ΘΕΤΙΚΗ ΑΙΜΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ .....	71
1.4.7 ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ - ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΣΗΨΗ.....	79
1.4 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ.....	87
1.4.1 ΓΕΝΙΚΑ .....	87
1.5.1 Η ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ ΑΥΤΗΣ.....	88
1.5.2 Η ΠΡΩΤΕΙΝΗ CRP ΚΑΙ ΟΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ ΤΗΣ .....	91
1.5.2 ΤΑ ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ ΚΑΙ ΟΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ ΑΥΤΩΝ .....	98
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ.....	105
2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ .....	105
2.2 ΤΙ ΕΛΕΓΧΟΥΜΕ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ; .....	106
2.3 ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	109
2.4 ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗΣ .....	110
2.5 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ .....	111
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ .....	112

3.1 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	112
3.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	113
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΕΠΑΓΩΓΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΟΛΟΓΙΑ .....	125
4.1 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	125
ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	132
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	145



## ΠΙΝΑΚΕΣ – ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

1. Τα κριτήρια του SIRS.....	13
2. Επίπεδα προκαλσιτονίνης για την καθοδήγηση της αντιβιοτικής θεραπείας σε διαφορετικές κλινικές καταστάσεις.....	43
3. Παράγοντες που επηρεάζουν την ερμηνεία των τιμών CRP.....	65
4. Φύλο και τμήμα νοσηλείας των ασθενών.....	78
5. Κυκλικό διάγραμμα για το φύλο των ασθενών.....	78
6. Ραβδόγραμμα για το τμήμα νοσηλείας των ασθενών.....	79
7. Τα αποτελέσματα για τις αιμοκαλλιέργειες των ασθενών.....	80
8. Κυκλικό διάγραμμα για τις αιμοκαλλιέργειες των ασθενών.....	81
9. Ραβδόγραμμα για το μικρόβιο της καλλιέργειας των ασθενών.....	81
10. Τα αποτελέσματα για την ηλικία, την PCT, τα λευκά αιμοσφαίρια και την CRP των ασθενών.....	82
11. Ιστόγραμμα της ηλικίας των ασθενών.....	85
12. Ιστόγραμμα της PCT των ασθενών.....	86
13. Ιστόγραμμα των λευκών αιμοσφαιρίων των ασθενών.....	86
14. Ιστόγραμμα της PCT των ασθενών.....	87
15. Διμεταβλητές συσχετίσεις ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές και την τιμή PCT.....	90
16. Πολυμεταβλητή γραμμική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την PCT.....	90
17. Ιστόγραμμα των καταλοίπων του μοντέλου της παλινδρόμησης.....	92
18. Διάγραμμα κανονικότητας των τυποποιημένων καταλοίπων του	

μοντέλου της παλινδρόμησης .....	92
19. Διάγραμμα σημείων των καταλοίπων του μοντέλου της παλιν- δρόμησης.....	93

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σήψη είναι το φαινόμενο που θα μας απασχολήσει σ' αυτή τη διπλωματική εργασία και είναι ένα σοβαρό κλινικό ζήτημα, το οποίο έχει προκαλέσει χιλιάδες θανάτους κάθε χρόνο. Καθοριστικός παράγοντας είναι η λοίμωξη, η οποία διακρίνεται σε ιογενή, που προκαλείται από κάποιο ιό και σε μικροβιακή, που προκαλείται από κάποιο μικρόβιο. Υπάρχουν πάρα πολλά μικρόβια, από τα οποία αυτά που συναντάμε πιο συχνά είναι το *E. coli*, ο *Staphylococcus Epidermidis*, *Cons*, Gram (+) κόκκος, *Klebsiella Pneumoniae*, *Staphylococcus Aureus* και *Staphylococcus Capitis*.

Σημαντικοί δείκτες λοίμωξης που χρησιμοποιούνται για την αναζήτηση της σήψης είναι η προκαλσιτονίνη σε ηλικιωμένους ασθενείς, η προκαλσιτονίνη και οι λοιμώξεις, η προκαλσιτονίνη σε άλλες ασθένειες καθώς και η θετική αιμοκαλλιέργεια και η προκαλσιτονίνη. Η προκαλσιτονίνη (PCT) αποτελεί ένα πρόδρομο πεπτίδιο της καλσιτονίνης που απελευθερώνεται από τα παρεγχυματικά κύτταρα. Είναι μια πρωτεΐνη 116 αμινοξέων, με μοριακό βάρος 13kDa.

Η διάγνωση της σήψης γίνεται με τις παραδοσιακές μεθόδους διάγνωσης που περιλαμβάνουν την καλλιέργεια αίματος, ούρων, εγκεφαλονωτιαίου υγρού ή βρογχικά δείγματα υγρού, όπου τα αποτελέσματα βγαίνουν σε 24 έως 48 ώρες. Υπάρχουν όμως και οι εργαστηριακές εξετάσεις για τη σήψη, οι οποίες είναι και πιο άμεσες ως προς τον χρόνο ανάλυσής τους. Αυτές γίνονται εντός περίπου 2 ωρών ανάλογα βέβαια το κάθε εργαστήριο και τον κάθε αναλυτή, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ο απόλυτος αριθμός λευκοκυττάρων ή λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) στο αίμα και η προκαλσιτονίνη (PCT).

Τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης στο αίμα αυξάνουν σημαντικά και γρήγορα, όταν ένας ασθενής έχει σήψη. Αυτό βοηθάει στην έγκαιρη διάγνωση βαριάς

λοίμωξης σε πρώιμα στάδια και στο διαχωρισμό ανάμεσα σε βακτηριακές λοιμώξεις και άλλες νόσους, που μπορεί να εκδηλώνονται σε συμπτωματολογία σήψης. Για διαγνωστικούς λόγους χρησιμοποιείται καλύτερα την πρώτη ημέρα που προσέρχεται ο ασθενής στο νοσοκομείο. Έπειτα χρησιμοποιείται ως έλεγχος της ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία.

Τέλος, μετά από μελέτη και στατιστική ανάλυση που έγινε σ' αυτή την εργασία, τα αποτελέσματα που βρέθηκαν είναι ότι από τους ασθενείς που νοσηλεύθηκαν οι άντρες ήταν περισσότεροι από τις γυναίκες. Οι περισσότεροι ασθενείς νοσηλεύθηκαν στη ΜΕΘ, στην Παθολογική Κλινική, στη ΜΑΦ και στο ΤΕΠ Παθολογικό και οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 13 έως και 97 ετών.

## SUMMARY

Sepsis is the phenomenon that we are going to deal with in this master's thesis as it's a serious clinical issue that causes thousands of deaths every year. Infection is a determining factor for the sepsis. Infection is distinguished into a viral, that is caused by a virus and a microbial caused by a microbe. There's a wide range of microbes but we most often have to do with E. coli., Staphylococcus Epidermidis, Cons, Gram (+) Coccus, Klebsiella Pneumoniae, Staphylococcus Aureus and Staphylococcus Capitis.

A number of important indicators of infection are used in order to look for the sepsis are the procalcitonin to aging patients, the procalcitonin and the infections, the procalcitonin to other diseases and the positive blood culturing and the procalcitonin. The procalcitonin (PCT) constitutes a precursor peptide of calcitonin, released from the parenchymal cells. It's a protein of 116 amino acids with a molecular weight of 13 KDa.

The diagnosis of sepsis is done with traditional methods of diagnosing which comprise culturing of blood, urine, cerebrospinal fluid and the results come out in 24 to 48 hours. There are also laboratory testings for sepsis, which are more direct in terms of its analysis time. These are made within about 2 hours, depending of course of each workshop and analyzer, as the C-reactive protein (CRP), the absolute number of leukocytes or the white blood cells (WBC) in the blood and the procalcitonin (PCT).

The levels of procalcitonin in blood significantly and quickly increase when a patient has sepsis. It helps in early diagnosis of a serious infection in its early stages and also to distinguish between bacterial infections and other diseases that may manifest themselves with symptoms of sepsis. Procalcitonin is better used for

diagnostic purposes on the first day the patient is taken to hospital. Then, it's used to control the patient's response to treatment.

Finally, after the study and the statistical analysis performed in this project, the results found show that from the number of the patients that were hospitalized, men were more than women. Most patients that were hospitalized in the METH, the Department of Internal Medicine, the MAF and TEP Pathology and they were of the age between 13 and 97 years old.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το φαινόμενο της σήψης υπάρχει από τότε που εμφανίστηκαν οι λοιμώδεις παράγοντες. Επειδή λοιπόν τα βακτήρια προϋπήρχαν των ανθρώπων, η σήψη εμφανίστηκε πριν το σύγχρονο άνθρωπο. Παρά τις επίμονες προσπάθειες, η σήψη παραμένει ένα σοβαρό κλινικό ζήτημα προκαλώντας χιλιάδες θανάτους κάθε χρόνο. [Τσεπάνης (2014)]

Η σήψη είναι μια συχνή και θανατηφόρα κατάσταση με ανάλογο αριθμό θανάτων ετησίως, με κύριο σύμπτωμα το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Είναι επίσης σημαντικό να αναλογιστούμε ότι ο υπολογισμός της θνησιμότητας της σήψης βασίζεται στην 28ήμερη επιβίωση, σε αντίθεση με τις περισσότερες έρευνες για τη θνησιμότητα που βασίζονται στην 5ετή επιβίωση. Συμπερασματικά, η σήψη εκτός από τα σημαντικά ποσοστά θνητότητας προκαλεί και σοβαρή ελάττωση του προσδόκιμου επιβίωσης. [Τσεπάνης (2014)]

Δύο μεγάλες συνδιασκέψεις όρισαν την έννοια της σήψης. Η πρώτη διενεργήθηκε το 1992 και εισήγαγε την έννοια του συνδρόμου της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS), αναγνωρίζοντας το γεγονός ότι μπορεί να επέλθουν θανατηφόρες αλλαγές στην παθοφυσιολογία του οργανισμού χωρίς την παρουσία θετικών αιμοκαλλιιεργειών. Τα κριτήρια του SIRS παρατίθενται στον Πίνακα 1. Ενδεικτικά παρατίθενται οι ακόλουθοι ορισμοί:

1. **Σήψη:** SIRS που προκλήθηκε από λοίμωξη.
2. **Σοβαρή σήψη:** σήψη που συμπεριλαμβάνει και δυσλειτουργία τουλάχιστον ενός οργάνου ή συστήματος.
3. **Σηπτικό σοκ:** σοβαρή σήψη που συνοδεύεται και με υπόταση.

[Τσεπάνης (2014)]

<b>Κριτήρια SIRS</b>
Απαιτούνται δύο ή περισσότερα από τα ακόλουθα
1) Θερμοκρασία σώματος $> 38^{\circ}\text{C}$ ή $< 36^{\circ}\text{C}$
2) Καρδιακή συχνότητα $> 90$ σφύξεις ανά λεπτό
3) Αναπνευστική συχνότητα $> 20$ αναπνοές ανά λεπτό ή $\text{PaCO}_2 > 32\text{mmHg}$ ή μηχανική υποστήριξη της αναπνοής
4) Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων μεγαλύτερος από 10200/ml ή μικρότερος από 4600/ml ή ύπαρξη άωρων μορφών σε ποσοστό πάνω από 10%

#### **Πίνακας 1.Τα κριτήρια του SIRS**

Αργότερα το 2001 τροποποιήθηκε το μοντέλο του SIRS στη διεθνή συνδιάσκεψη για τη σήψη. Σε αυτή τη συνδιάσκεψη πραγματοποιήθηκε μία σταδιοποίηση της σήψης, η οποία βασίστηκε σε 4 διαφορετικά χαρακτηριστικά σχηματίζοντας το ακρωνύμιο **PIRO**. Το **P** ( Predisposition) αντιπροσωπεύει την προδιάθεση, δηλαδή τα υποκείμενα νοσήματα και τη συννοσηρότητα, καταστάσεις οι οποίες θα μπορούσαν να ελαττώσουν το προσδόκιμο επιβίωσης του ασθενούς. Το **I** ( Infection ) αντιπροσωπεύει τη λοίμωξη αντικατοπτρίζοντας έτσι τη γνώση ότι ορισμένοι παθογόνοι μικροοργανισμοί είναι πιο θανατηφόροι σε σχέση με άλλους. Το **R** ( Response ) εννοεί την ανοσιακή απάντηση του οργανισμού στο λοιμογόνο παράγοντα, όπου περιλαμβάνεται και η ανάπτυξη του SIRS. Το τελευταίο γράμμα **O** ( Organdysfunction) περιλαμβάνει την οργανική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια καθώς και την ανεπάρκεια συστημάτων όπως π.χ. του μηχανισμού της πήξης. [Τσεπάνης (2014)]



Τα αίτια της σήψης είναι πολυπαραγοντικά και δύναται να προκληθεί από οποιονδήποτε λοιμογόνο μικροοργανισμό. Στις ΗΠΑ οι gram θετικές λοιμώξεις υπερτερούν των gram αρνητικών αλλά στην Ευρώπη και στην Ελλάδα οι λοιμώξεις από gram αρνητικά είναι συχνότερες. [Τσεπάνης (2014)]

Η συχνότητα της σήψης στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας ( ΜΕΘ), η θνησιμότητα και το κόστος της φροντίδας των σηπτικών ασθενών αυξάνονται συνεχώς. Το γεγονός αυτό έχει οδηγήσει πληθώρα ερευνητών να κατευθύνουν τις προσπάθειές τους στην αναγνώριση διαφόρων παραμέτρων που θα επέτρεπαν ενδεχομένως την πρόωπη διάγνωση της σήψης, θα παρείχαν πληροφορίες για την πρόγνωση και την έκβαση των ασθενών και θα διευκόλυναν την επιλογή της κατάλληλης παρέμβασης κατά το πρώιμο και αναστρέψιμο στάδιο της σήψης , ώστε να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα. Η γρήγορη αιμοδυναμική υποστήριξη των ασθενών και η χορήγηση της κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής κατά τις πρώτες ώρες της διάγνωσης φαίνεται να βελτιώνουν την επιβίωση και άλλες σημαντικές κλινικές παραμέτρους. Ωστόσο, η αναγνώριση των σηπτικών ασθενών και η έγκαιρη λήψη αποφάσεων από τους κλινικούς γιατρούς στηρίζονταν μέχρι σήμερα σε κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους, οι οποίες στερούνταν αξιοπιστίας.

Επιπλέον, έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε ευρωπαϊκό και διεθνές επίπεδο κατέδειξαν τη μεγάλη ετερογένεια που υπάρχει σήμερα αναφορικά με τη διάρκεια και την καταλληλότητα στη χρήση αντιβιοτικών στις ΜΕΘ, γεγονός το οποίο οδηγεί όχι μόνο σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών αλλά και στην ανάπτυξη αντοχής και εμφάνισης πολυανθεκτικών στα αντιβιοτικά μικροβίων. Σήμερα, οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος αποτελούν ένα πολύ σημαντικό πρόβλημα για τους ασθενείς που

εισάγονται στις ΜΕΘ. Η πνευμονία των μηχανικά αεριζόμενων ασθενών παραμένει ένα συχνό πρόβλημα στις μονάδες εντατικής θεραπείας και οι γιατροί λαμβάνουν αποφάσεις για την αντιβιοτική αγωγή τέτοιων ασθενών βασιζόμενοι σε υποκειμενικά κριτήρια. Έτσι, η ανεύρεση βιολογικών δεικτών όπως η προκαλσιτονίνη, οι οποίοι είτε από μόνοι τους, είτε με τη συμμετοχή και άλλων δεικτών σε πολυπαραγοντικά μοντέλα θα εξασφαλίζουν την έγκαιρη αναγνώριση και τη στρατηγική αντιμετώπιση των σηπτικών αυτών ασθενών, αποτελεί μία από τις σύγχρονες προκλήσεις.

Τον υπό μελέτη πληθυσμό της παρούσας μελέτης αποτέλεσαν 2160 ασθενείς, οι οποίοι νοσηλεύθηκαν σε όλα τα νοσηλευτικά τμήματα καθώς και τις μονάδες (ΜΕΘ, ΜΑΦ, ΜΣΝ) ενός επαρχιακού γενικού νοσοκομείου. Αρχικά πραγματοποιήθηκε διμεταβλητή ανάλυση μεταξύ της τιμής της PCT και των ανεξάρτητων μεταβλητών. Έπειτα από τη διμεταβλητή ανάλυση προέκυψε στατιστική σχέση στο επίπεδο του 0,05 ( $p < 0,05$ ) μεταξύ της PCT και 5 ανεξάρτητων μεταβλητών. Για το λόγο αυτόν, εφαρμόστηκε Πολλαπλή Γραμμική Παλινδρόμηση. Τα σημαντικότερα ευρήματα της παρούσας μελέτης, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, ήταν ότι η αύξηση της ηλικίας κατά ένα έτος αναμένεται να προκαλέσει αύξηση της PCT κατά 1,01 μονάδες. Η αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων κατά 1000 αναμένεται να προκαλέσει αύξηση της PCT κατά 1,03 μονάδες. Επίσης, βρέθηκε ότι η αύξηση της CRP κατά μια μονάδα αναμένεται να προκαλέσει αύξηση της PCT κατά 1,01 μονάδες. Τέλος, οι ασθενείς που νοσηλεύθηκαν στη ΜΕΘ είχαν μεγαλύτερη PCT κατά 0,41 μονάδες σε σχέση με τους ασθενείς που νοσηλεύθηκαν σε οποιοδήποτε άλλο τμήμα. Ο συντελεστής προσδιορισμού του μοντελού ήταν 30% .

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Στο κεφάλαιο αυτό θα μιλήσουμε για τη μικροβιακή λοίμωξη. Για το τι είναι σήψη, τι είναι λοίμωξη, πώς διακρίνουμε μια ιογενή λοίμωξη από μια μικροβιακή λοίμωξη. Θα αναπτύξουμε κάποιες σημαντικές διαγνωστικές εξετάσεις που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην αναζήτηση και αντιμετώπιση της μικροβιακής λοίμωξης, που είναι οι αιμοκαλλιέργειες καθώς και τα μικρόβια που αναπτύσσονται σ' αυτές, η προκαλσιτονίνη, η πρωτεΐνη CRP και τα λευκά αιμοσφαίρια καθώς και οι φυσιολογικές τιμές όλων αυτών.

## 1.1 ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ

**Λοίμωξη** σημαίνει ότι ένας αριθμός μικροβίων βρίσκεται σε ένα σημείο του οργανισμού, όπου φυσιολογικά δεν υπάρχουν και άμεσα και έμμεσα. Μέσω της τοξικότητάς τους, προκαλούν αντίδραση φλεγμονής που συνοδεύεται και από την κλινική εικόνα της εκάστοτε λοίμωξης. Για τους πιο πολλούς ιστούς, ο κρίσιμος αριθμός των μικροβίων για την πρόκληση λοίμωξης είναι 1.000.000 ανά κυβικό χιλιοστό ιστού. Ο όρος λοίμωξη προϋποθέτει υποχρεωτικά την παρουσία μικροβίων με αιτιολογική σχέση στη φλεγμονή. Μπορεί να προκληθεί από οποιονδήποτε μικροοργανισμό (βακτήρια, μύκητες, ιούς, παράσιτα).

Πρέπει να διακρίνεται από τον όρο **μόλυνση** που σημαίνει παρουσία μικροβίων εκεί που φυσιολογικά δεν υπάρχουν χωρίς να προκαλούν φλεγμονή. Με τον όρο λοίμωξη περιγράφεται ο πολλαπλασιασμός παθογόνων μικροοργανισμών σε έναν ξενιστή. Η λοίμωξη μπορεί να συμβεί ως αποτέλεσμα εισβολής μικροοργανισμών από το εξωτερικό περιβάλλον (εξωγενής λοίμωξη) ή σαν αποτέλεσμα υπερβολικής ανάπτυξης της φυσιολογικής χλωρίδας του οργανισμού (ενδογενής λοίμωξη). Ένα άτομο που έχει μολυνθεί από ένα παθογόνο μικροοργανισμό ονομάζεται ξενιστής. Η

λοίμωξη είναι πιθανότερο να συμβεί, όταν οι φυσιολογικοί μηχανισμοί άμυνάς μας έχουν κατασταλεί.

### **1.1.1 ΠΩΣ ΔΙΑΚΡΙΝΟΥΜΕ ΜΙΑ ΙΟΓΕΝΗ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΜΙΑ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ**

**Ιογενή** λέμε τη λοίμωξη που προκαλείται από κάποιον ιό (π.χ. η γρίπη), ενώ **μικροβιακή** αυτή που προκαλείται από μικρόβιο (π.χ. η πυώδης αμυγδαλίτιδα). Πολλές φορές ιδιαίτερα σε λοιμώξεις του αναπνευστικού, τα συμπτώματα μοιάζουν (πυρετός, βήχας, πιθανώς απόχρεμψη, καταρροή). Είναι πολύ σημαντικό να διακριθεί αν η λοίμωξη είναι ιογενής ή μικροβιακή, γιατί στη δεύτερη περίπτωση πρέπει να χορηγηθούν αντιβιοτικά, ενώ στην πρώτη κατά κανόνα όχι .

Τα σημαντικότερα από τα κριτήρια για τη διάκριση μιας λοίμωξης μεταξύ ιογενούς και μικροβιακής είναι :

#### **1) Η γενική κατάσταση του ασθενούς**

Είναι ίσως το σημαντικότερο κριτήριο. Απαιτεί κλινική εμπειρία. Στη μικροβιακή λοίμωξη ο ασθενής έχει αυτό που λέμε ‘ όψη πάσχοντος ’. Ο ασθενής παραμένει στο κρεβάτι, δεν έχει όρεξη, δεν έχει διάθεση να συζητά, το πρόβλημά του δείχνει να τον έχει καταβάλλει, ακόμα και στις περιπτώσεις που ο πυρετός δεν είναι ιδιαίτερα υψηλός.

Αντίθετα στην ιογενή λοίμωξη, η γενική εμφάνιση του ασθενούς είναι καλύτερη, έχει διάθεση για φαγητό, επιθυμεί να πάει στη δουλειά του και να διεκπεραιώσει τις καθημερινές του υποχρεώσεις, ακόμα και στις περιπτώσεις που ο πυρετός είναι υψηλός.

#### **2) Ο τρόπος που ξεκινάει η νόσος**

Οξεία , απότομη έναρξη της νόσου. Η εμφάνισή της γίνεται αισθητή μέσα σε λίγες ώρες, με έντονα συμπτώματα και συνηγορεί υπέρ της μικροβιακής λοίμωξης ενώ σταδιακά συνηγορεί υπέρ της ιογενούς λοίμωξης.

### **3) Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά**

Εμφάνιση παρόμοιων περιστατικών τόσο στο οικογενειακό όσο και στο εργασιακό περιβάλλον, τα οποία συνηγορούν υπέρ των ιογενών λοιμώξεων.

### **4) Κάποια ευρήματα από τη γενική εξέταση αίματος**

Σε αμφίβολες περιπτώσεις, μια απλή εργαστηριακή εξέταση αίματος, όπως είναι η γενική αίματος, μπορεί να δώσει χρήσιμες πληροφορίες . Έτσι, αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων – ενδεικτικά πάνω από 10.200 – και κυρίως αυξημένο ποσοστό πολυμορφοπύρηνων ( μιας ομάδας λευκών αιμοσφαιρίων ) – ενδεικτικά πάνω από 80% - είναι παράγοντας που συνηγορεί για μικροβιακή λοίμωξη.

## **1.1 ΑΝΑΦΟΡΑ ΣΕ ΜΙΚΡΟΒΙΑ**

### **Staphylococcus Aureus**

Ο Σταφυλόκοκκος ανήκει στα βακτήρια, που είναι θετικοί κατά Gram κόκκοι. Στο μικροσκόπιο, το βακτήριο του σταφυλόκοκκου φαίνεται σε ομάδες που μοιάζουν με τσαμπί σταφυλιού που σχηματίζονται, όταν οι κόκκοι διαιρούνται τυχαία και εκεί οφείλεται και η ονομασία του.

Το γένος του σταφυλόκοκκου περιλαμβάνει 31 διαφορετικά είδη βακτηρίων. Τα περισσότερα είναι ακίνδυνα και ζουν κυρίως στο δέρμα και στους βλεννογόνους αδένες του ανθρώπου. Το επικίνδυνο είδος είναι ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος, ο οποίος προκαλεί τροφικές δηλητηριάσεις και δερματικές λοιμώξεις. Ο σταφυλόκοκκος αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά το 1878 από τον Παστέρ.

Ο σταφυλόκοκκος είναι ένα Gram - θετικό βακτήριο, το οποίο ζει στο ανθρώπινο σώμα και χαρακτηρίζεται ως φυσική χλωρίδα του δέρματος, στη μύτη και στην περιοχή γύρω από τα γεννητικά όργανα και στα δύο φύλα. Οι περισσότερες μολύνσεις από σταφυλόκοκκο είναι ακίνδυνες και θεραπεύονται με αντιβιοτικά, ενώ πολλές φορές οι μολύνσεις αυτές είναι τόσο ήπιες, που μπορούν να θεραπευτούν και χωρίς τη χρήση αντιβιοτικών.

Ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος και άλλοι σταφυλόκοκκοι μπορούν να προκαλέσουν σοβαρότερες μολύνσεις διαφόρων ιστών και οργάνων, εκ των οποίων μερικές απειλούν τη ζωή και μπορούν να προκαλέσουν το θάνατο, όπως:

- ✓ Μολύνσεις δέρματος
- ✓ Μολύνσεις των οστών, οστεομυελίτιδα
- ✓ Μολύνσεις σε πληγές εγχειρισμένων ασθενών
- ✓ Πνευμονία
- ✓ Σηψαιμία
- ✓ Επιπεφυκίτιδες στον οφθαλμό
- ✓ Νεκρωτικές μολύνσεις των μαλακών μορίων

Πολλές φορές η μόλυνση με σταφυλόκοκκο ξεκινάει μέσα στο νοσοκομείο, συνήθως μετά από κάποια εγχείρηση ή μετά από κάποιο τραυματισμό. Η θεραπεία του σταφυλόκοκκου γίνεται με αντιβιοτικά, κυρίως πενικιλίνη και μεθικιλίνη .

### **Gram (+) κόκκος**

Στους θετικούς κατά Gram κόκκους ανήκουν οι Μικρόκοκκοι, οι Στρεπτόκοκκοι και οι Πεπτόκοκκοι. Την Ιατρική Διαγνωστική Μικροβιολογία ενδιαφέρουν κυρίως οι Σταφυλόκοκκοι από την οικογένεια των Μικρόκοκκων και οι Στρεπτόκοκκοι. Η οικογένεια των στρεπτόκοκκων περιλαμβάνει τους πυογόνους Στρεπτόκοκκους, που κατατάσσονται με τη γνωστή κατά Lancefield

ομαδοποίηση σε A, B, C, D κ.λ.π. , τους Εντερόκοκκους που έχουν κι αυτοί αλλάξει συμπεριφορά ως προς την παθογόνο σχέση τους με τον άνθρωπο, τον Πνευμονιόκοκκο και τους παλαιότερα ονομαζόμενους « πρασινίζοντες » Στρεπτόκοκκους, οι οποίοι μας απασχολούν ως δυνητικά παθογόνα βακτήρια, ενώ θεωρούνται φυσιολογική χλωρίδα στο στοματοφαρυγγικό χώρο.

Οι Gram θετικοί κόκκοι είναι κυρίως στρεπτόκοκκοι και εντερόκοκκοι. Οι εντερόκοκκοι είναι μικροοργανισμοί και συγκεκριμένα βακτήρια. Χαρακτηρίζονται ως Gram θετικοί κόκκοι, δυνητικά αναερόβιοι και καταλάση αρνητικοί. Στο μικροσκόπιο φαίνονται ως διπλόκοκκοι ή κοντές αλυσίδες. Κάποια είδη συμπεριλαμβάνονται στη φυσιολογική χλωρίδα του εντέρου ενώ άλλα είδη, εάν βρεθούν στον ανθρώπινο οργανισμό, προκαλούν παθογένεια.

Δεν είναι εύκολο να τους ξεχωρίσουμε από τους στρεπτόκοκκους (συγκεκριμένα τον Πνευμονιόκοκκο) από τα φυσικά τους χαρακτηριστικά και μόνο. Δύο από τα είδη του εντερόκοκκου συμβιώνουν συνήθως στο ανθρώπινο έντερο, τα *E. faecalis* (90-95%) και *E. faecium* (5-10%). Είναι σπάνιες οι λοιμώξεις με τα ίδια συμπτώματα σε διαφορετικά είδη, συμπεριλαμβανομένων των *E. casseliflavus*, *E. gallinarum* και *E. raffinosus*. Οι Εντερόκοκκοι είναι δυνητικά αναερόβιοι οργανισμοί και αναπτύσσονται κυρίως στους 35 °C. Παρόλο που δεν είναι ικανοί να σχηματίζουν σπόρια, οι Εντερόκοκκοι είναι ανεκτικοί σε ένα ευρύ φάσμα περιβαλλοντικών συνθηκών: ακραίες θερμοκρασίες (10-45 °C), pH (4,5 – 10,0) και υψηλές συγκεντρώσεις χλωριούχου νατρίου (6,5%) και χολικών αλάτων (40%). Οι εντερόκοκκοι έχουν σύνθετες διατροφικές ανάγκες. Χρειάζονται βιταμίνες B, βάσεις νουκλεϊκών οξέων και μια πηγή άνθρακα, όπως η γλυκόζη. Οι αποικίες υπάρχει περίπτωση να εμφανίζονται ως μη αιμολυτικές, αιμολυτικές ή σπανίως β-

αιμολυτικές. Όλες αυτές οι ιδιότητες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να διακρίνουν τους εντερόκοκκους από άλλους καταλάση-αρνητικούς, gram-θετικούς κόκκους.

### **Staphylococcus Epidermidis**

Ο *Staphylococcus epidermidis* είναι ένα θετικό κατά Gram βακτήριο και ένα από τα περισσότερα από 40 είδη που ανήκουν στο γένος *Staphylococcus*. Είναι μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του ανθρώπου, συνήθως της χλωρίδας του δέρματος και λιγότερο συχνά της χλωρίδας του βλεννογόνου. Παρόλο που ο *S. epidermidis* δεν είναι συνήθως παθογόνος, οι ασθενείς με υποβαθμισμένο ανοσοποιητικό σύστημα κινδυνεύουν να αναπτύξουν λοίμωξη. Αυτές οι λοιμώξεις είναι γενικά νοσοκομειακές. Ο *S. epidermidis* αποτελεί ιδιαίτερη μέριμνα για άτομα με καθεήρες ή άλλα χειρουργικά εμφυτεύματα, επειδή είναι γνωστό ότι σχηματίζουν βιοφίλμ που αναπτύσσονται σε αυτές τις συσκευές. Ως μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του δέρματος, ο *S. epidermidis* είναι ένας συχνός μολυντής των δειγμάτων που αποστέλλονται στο διαγνωστικό εργαστήριο.

Ο Friedrich Julius Rosenbach διέκρινε τον *S. epidermidis* από τον *S. aureus* το 1884, ονομάζοντας αρχικά τον *S. epidermidis* ως *S. albus*. Επέλεξε *aureus* και *albus* από τη στιγμή που τα βακτήρια σχημάτισαν κίτρινες και λευκές αποικίες, αντίστοιχα. Ο *S. epidermidis* είναι ένας πολύ ανθεκτικός μικροοργανισμός, που αποτελείται από μη πτητικούς, θετικούς κατά Gram κόκκους, διατεταγμένους σε συστάδες που μοιάζουν με σταφύλια. Δημιουργεί λευκές, ανυψωμένες, συνεκτικές αποικίες με διάμετρο περίπου 1-2 mm μετά από επώαση ολονύκτιας και δεν είναι αιμολυτικές στο άγαρ αίματος. Είναι μία καταλάση - θετική, κοαγκουλάση - αρνητική, προαιρετικό αναερόβιο που μπορεί να αυξηθεί με αερόβια αναπνοή ή με ζύμωση. Ορισμένα στελέχη μπορεί να μην ζυμώνουν.



Οι βιοχημικές δοκιμές δείχνουν ότι αυτός ο μικροοργανισμός εκτελεί επίσης μια ασθενώς θετική αντίδραση στη δοκιμή αναγωγής νιτρικού άλατος. Είναι θετικό για την παραγωγή ουρεάσης, είναι αρνητικό στην Οξειδάση και μπορεί να χρησιμοποιήσει γλυκόζη, σακχαρόζη και λακτόζη για να σχηματίσει όξινα προϊόντα. Με την παρουσία λακτόζης, θα παράγει επίσης αέριο. Ο *S. epidermidis* δεν διαθέτει το ένζυμο ζελατινάσης, έτσι δεν μπορεί να υδρολυθεί η ζελατίνη. Είναι ευαίσθητο στη νεονοβιοκίνη, παρέχοντας ένα σημαντικό τεστ για να το διακρίνει από τον *Staphylococcus saprophyticus*, το οποίο είναι και αρνητικό στην κοαγκουλάση, αλλά ανθεκτικό στη νεοοιδοκκίνη.

Παρόμοια με αυτά του *S. aureus*, τα κυτταρικά τοιχώματα του *S. epidermidis* έχουν πρωτεΐνη που δεσμεύει την τρανσφερίνη και βοηθά τον οργανισμό να πάρει σίδηρο από την τρανσφερίνη. Τα τετραμερή μιας εκτεθειμένης στην επιφάνεια πρωτεΐνης, αφυδρογονάσης γλυκεραλδεϋδης-3-φωσφορικής, πιστεύεται ότι δεσμεύονται με τρανσφερίνη και απομακρύνουν τον σίδηρο. Μεταγενέστερα βήματα περιλαμβάνουν μεταβίβαση σιδήρου σε επιφανειακές λιποπρωτεΐνες, μετά από μεταφορά πρωτεϊνών που φέρουν το σίδηρο μέσα στο κύτταρο.

Ο *S. epidermidis* προκαλεί την ανάπτυξη βιοφίλμ σε πλαστικές συσκευές τοποθετημένες μέσα στο σώμα. Αυτό συμβαίνει συχνότερα σε ενδοφλέβιους καθετήρες και σε ιατρικές προσθέσεις. Η μόλυνση μπορεί επίσης να συμβεί σε ασθενείς με αιμοκάθαρση ή σε οποιονδήποτε έχει εμφυτευμένη πλαστική συσκευή που μπορεί να έχει μολυνθεί. Επίσης προκαλεί ενδοκαρδίτιδα, συνηθέστερα σε ασθενείς με ελαττωματικές καρδιακές βαλβίδες. Σε ορισμένες άλλες περιπτώσεις, μπορεί να εμφανιστεί σηψαιμία σε νοσοκομειακούς ασθενείς.

Τα αντιβιοτικά είναι σε μεγάλο βαθμό αναποτελεσματικά για την εκκαθάριση των βιοφίλμ. Η πιο κοινή θεραπεία για αυτές τις λοιμώξεις είναι η αφαίρεση ή

αντικατάσταση του μολυσμένου εμφυτεύματος, αν και σε όλες τις περιπτώσεις, η πρόληψη είναι ιδανική. Το φάρμακο επιλογής είναι συχνά βανκομυκίνη, στο οποίο μπορεί να προστεθεί ριφαμπικίνη ή αμινογλυκοσίδη. Το πλύσιμο των χεριών έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την εξάπλωση της λοίμωξης.

### **Cons**

Οφείλεται σε μικρόβια δερματικής χλωρίδας. Είναι αερόβια Gram (-) βακτήρια. Συνήθως οφείλονται σε διεγχειρητική μόλυνση.

Αιματογενής διασπορά συνήθως παρατηρείται σε :

- Προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση στην άρθρωση.
- Προηγηθείσα λοίμωξη στην άρθρωση ή στα παρακείμενα οστά.
- Συνυπάρχουσα άλλη λοίμωξη περιεγχειρητικά.
- Μακρά προεγχειρητική παραμονή στο Νοσοκομείο.
- Μεγάλη διάρκεια επέμβασης.
- Δημιουργία μετεγχειρητικά αιματώματος.
- Ρινική φορεία με *S. Aureus*.
- Μικρόβια χλωρίδας ή περιβάλλοντος (CoNS, corynebacteria) από 1 μόνο δείγμα.

Το γένος των Σταφυλόκοκκων περιλαμβάνει πολλά είδη. Ένα από αυτά τα είδη είναι ο *Staphylococcus aureus*, που είναι σαφώς καθορισμένο είδος με πολύ ειδικούς χαρακτήρες, ο πιο γνωστός από τους οποίους είναι η παραγωγή κοαγκουλάσης. Οι Σταφυλόκοκκοι που δεν παράγουν κοαγκουλάση αποτελούν την ομάδα των κοαγκουλάση αρνητικών Σταφυλόκοκκων (*Co.N.S.*), με μικρές βιοχημικές ή βιολογικές διαφορές μεταξύ τους.

Από πλευράς παθογένειας είναι γνωστό ότι ο *Staphylococcus aureus* είναι το κατ' εξοχήν παθογόνο στέλεχος που προσβάλλει όλα τα όργανα και

όλους τους ιστούς με κύρια εκδήλωση την πυώδη φλεγμονή. Οι λοιποί Σταφυλόκοκκοι, όπως ο σαπροφυτικός, ο επιδερμικός, ο αιμολυτικός κ.λ.π. για πολλά χρόνια στο παρελθόν θεωρούνταν βακτήρια σαπροφυτικά ή ευκαιριακά παθογόνα. Σήμερα που παρουσιάζονται νέες λοιμώξεις από παλιά σαπρόφυτα μικρόβια, είναι γνωστό ότι όλοι οι κοαγκουλάση αρνητικοί σταφυλόκοκκοι είναι δυνητικά παθογόνοι και όταν αναπτύσσονται στις καλλιέργειες, πρέπει να συσχετίζονται με το ιστορικό του ασθενούς και να αξιολογούνται.

### **Providencia Stuartii**

Η *Providencia stuartii* (κοινώς *P. stuartii*), είναι ένα Gram αρνητικό βακτήριο που απαντάται συνήθως στο έδαφος, το νερό και τα λύματα. Η *P. stuartii* είναι το πιο συνηθισμένο από τα 5 είδη που απαντώνται στο γένος *Providencia*, με *Providencia rettgeri*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rustigianii*, *P. heimbachae*. Η *Providencia stuartii* μπορεί να επωαστεί στους 37 ° C σε θρεπτικό άγαρ ή θρεπτικό ζωμό. Η *P. stuartii* είναι η γονιδιωματική πηγή για την ενδονουκλεάση.

Η *Providencia stuartii* είναι το συνηθέστερο είδος *Providencia*, το οποίο είναι ικανό να προκαλέσει ανθρώπινες μολύνσεις. Η *Providencia stuartii* είναι ένα ευκαιριακό παθογόνο που εμφανίζεται σε ασθενείς με σοβαρά εγκαύματα ή μακροχρόνια εγκατεστημένους καθετήρες ούρων. Αυτό βάζει τα ηλικιωμένα άτομα σε μεγαλύτερο κίνδυνο για τις λοιμώξεις της *P. stuartii*. Στα ζώα, οι μολύνσεις με *P. stuartii* μπορεί να προκαλέσουν νεογνική διάρροια λόγω μόλυνσης από *P. stuartii* στις αγελάδες γαλακτοπαραγωγής. Στους ανθρώπους, η *P. Stuartii* μπορεί να απομονωθεί από τα ούρα (πιο συνηθισμένο), τα κόπρανα και το αίμα, καθώς και από τα πτύελα, το δέρμα και τις καλλιέργειες πληγών. Στην *P. stuartii* η σηψαιμία είναι κυρίως ουρικής προέλευσης. Είναι η πιο συνηθισμένη αιτία του μωβ συνδρόμου σάκου

ούρων. Κατά τη διάρκεια της φυσικής εξέτασης, η λοίμωξη από την *P. stuartii* συνδέεται με πυρετό, ταχυκαρδία και υπόταση.

### **Candida**

«Ο μύκητας *Candida* παρασιτεί στο 80% των ανθρώπων, χωρίς να προκαλεί πρόβλημα. Βρίσκεται κυρίως στον πεπτικό σωλήνα, δηλαδή κυρίως στο παχύ έντερο, αποτελώντας μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου. Η χλωρίδα του εντέρου είναι αποτέλεσμα οικολογικής ισορροπίας μεταξύ των γαλακτοβάκιλλων και των υπολοίπων μικροοργανισμών, όπως ο *Candida*. Από τη χλωρίδα του εντέρου δημιουργείται και η χλωρίδα του περινέου και του κόλπου της γυναίκας», αναφέρει ο γυναικολόγος κ. Παναγιώτης Ξηρομερίτης.

Με πιο απλά λόγια, ο συγκεκριμένος μύκητας «ζει και βασιλεύει» στον οργανισμό μας, χωρίς να δημιουργεί προβλήματα, καθώς - υπό κανονικές συνθήκες - ελέγχεται από το ανοσοποιητικό σύστημα και από τη φυσιολογική μικροχλωρίδα του πεπτικού σωλήνα. Πότε λοιπόν η *Candida* γίνεται εχθρός;

«Όταν διαταράσσεται η ισορροπία της χλωρίδας του εντέρου και του κόλπου», αναφέρει ο κ. Ξηρομερίτης και εξηγεί: «Αν οι γαλακτοβάκιλλοι μειωθούν σε αριθμό, οι υπόλοιποι μικροοργανισμοί, όπως η *Candida*, πολλαπλασιάζονται. Η φυσιολογική χλωρίδα (γαλακτοβάκιλλοι) παράγει αμινοξέα, βιταμίνες (B και K) και αντιβιοτικές ουσίες, που προστατεύουν τον βλεννογόνο, εξουδετερώνοντας τα εχθρικά βακτήρια ή αλλάζοντας το pH του κόλπου, ώστε αυτά να μην μπορούν να επιζήσουν. Όταν όμως η ισορροπία ωφέλιμων και βλαβερών μικροοργανισμών διαταραχθεί, οι μύκητες πολλαπλασιάζονται. Το αποτέλεσμα είναι να εμφανιστεί η λεγόμενη ‘καντιντίαση’, που είναι η λοίμωξη από *Candida*».

Οι παράγοντες που μπορούν να διαταράξουν την ισορροπία της χλωρίδας του κόλπου είναι πολλοί:

- Η χρήση αντιβιοτικών. Τα αντιβιοτικά μειώνουν τον αριθμό των γαλακτοβάκιλλων στο έντερο και στον κόλπο της γυναίκας.
- Η σύγχρονη διατροφή, η οποία είναι πλούσια σε υδατάνθρακες και ζάχαρη, άριστες «τροφές» για την Candida.
- Η ανοσοκαταστολή, δηλαδή η μείωση της άμυνας του οργανισμού (κόπωση, θεραπεία με κορτιζόνη, άλλες λοιμώξεις).
- Ο σακχαρώδης διαβήτης.
- Η αλλαγή των συνθηκών του κόλπου (πλύση με αντισηπτικά, λήψη αντιβιοτικών, έμμηνος ρύση) που το κάνει εχθρικό προς τα ωφέλιμα «μικρόβια» και φιλικό προς την Candida.
- Η υγρασία και η υψηλή θερμοκρασία (π.χ. το καλοκαίρι) βοηθούν στον πολλαπλασιασμό του μύκητα.

Οι μυκητιασικές κολπίτιδες ταλαιπωρούν πολλές γυναίκες, συνηθέστερα την περίοδο του καλοκαιριού, με την εμφάνιση των χαρακτηριστικών, παχύρρευστων, λευκωπών κολπικών εκκριμάτων που συνοδεύονται από κνησμό, κάψιμο και ερεθισμό.

Σύμφωνα με τα στοιχεία του Center for Disease Control των Η.Π.Α., έως και το 90% των γυναικών θα παρουσιάσουν το λιγότερο μία φορά στη ζωή τους καντιντίαση. Το 40-50% θα παρουσιάσει δύο ή περισσότερα επεισόδια, ενώ το 15-25% υποτροπιάζουσα λοίμωξη. Στην πλειονότητά τους, οι μυκητιασικές κολπίτιδες οφείλονται στην υπερανάπτυξη της *Candida albicans*, η οποία υπάρχει φυσιολογικά στον κόλπο και συνυπάρχει με τους άλλους μικροοργανισμούς (κυρίως γαλακτοβάκιλλοι) που βρίσκονται εκεί, αποτελώντας έτσι τη φυσιολογική χλωρίδα του κόλπου. Η μείωση του πληθυσμού των γαλακτοβάκιλλων έχει ως αποτέλεσμα

την αλλαγή του pH (της «οξύτητας» του κόλπου) προς λιγότερο όξινες τιμές και τη δημιουργία συνθηκών κατάλληλων για τον πολλαπλασιασμό της Candida.

Γιατί μειώνονται οι γαλακτοβάκιλλοι; Πολλοί παράγοντες μπορούν να μειώσουν τον πληθυσμό τους και να διαταράξουν την ευαίσθητη ισορροπία που υπάρχει στην κολπική χλωρίδα. Οι κυριότεροι παράγοντες είναι οι αυξημένες θερμοκρασίες και η υγρασία που παρατηρούνται ιδιαίτερα τους καλοκαιρινούς μήνες, λόγω των τακτικών επισκέψεων στη θάλασσα και τις πισίνες, η παραμονή με βρεγμένο μαγιό, τα στενά, συνθετικά εσώρουχα και τζιν, η έντονη σεξουαλική δραστηριότητα, η λήψη αντιβιοτικών, η χρήση αντισυλληπτικών κ.ά.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αντιμετώπιση της καντιντίασης είναι απλή και απαιτεί ειδικά φάρμακα. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από το όργανο που έχει προσβληθεί. Η ονυχομυκητίαση π.χ. χρειάζεται πολύ περισσότερο χρόνο θεραπείας από μια μυκητιασική κολπίτιδα. Τα σκευάσματα που επαναφέρουν τη φυσιολογική χλωρίδα του εντέρου (προβιοτικά), είναι σημαντικά, ώστε να μειωθούν τα ποσοστά υποτροπής, κυρίως όταν μιλάμε για καντιντίαση στον πεπτικό σωλήνα και τα γεννητικά όργανα. Επιπλέον, καλό θα είναι να αποφεύγεται η άσκοπη χρήση αντιβιοτικών, επειδή καταστρέφουν μεγάλο ποσοστό ωφέλιμων βακτηρίων.

Ωστόσο, πολλοί ειδικοί θεωρούν πως, ακολουθώντας ένα συγκεκριμένο διαιτολόγιο, μπορούμε να ανακουφιστούμε από τα συμπτώματα μιας ενδεχόμενης λοίμωξης. Λόγω του ότι ο μύκητας ζει στο έντερο και ανήκει στους ζυμομύκητες, για να «τραφεί» και να πολλαπλασιαστεί χρειάζεται υδατάνθρακες. Αποκλείοντας λοιπόν τους επεξεργασμένους υδατάνθρακες, τη ζάχαρη και τις τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε μύκητες (τυρί ροκφόρ) ή υγρασία (ψωμί), βοηθάμε τον οργανισμό να καταπολεμήσει αποτελεσματικότερα τον «ενοχλητικό επισκέπτη». Επιπροσθέτως, μεγάλη σημασία έχει η γενικότερη τόνωση του ανοσοποιητικού συστήματος, με

βιταμίνες και ιχνοστοιχεία εμπλουτίζοντας δηλαδή τη διατροφή με λαχανικά, φρούτα και δημητριακά.

### **Klebsiella Pneumoniae**

Η *Klebsiella* είναι ένα γένος της nonmotile, Gram-αρνητικά, οξειδάση-αρνητικό, ραβδόμορφο βακτηρίων με μια προεξέχουσα πολυσακχαρίτη. Ονομάστηκε από τον γερμανό μικροβιολόγο Edwin Klebs (1834-1913). Τα είδη *Klebsiella* βρίσκονται παντού στη φύση. Μπορούν να βρεθούν σε νερό, χώμα, φυτά, έντομα, ζώα και ανθρώπους.

Ο Carl Friedlander περιέγραψε τον βακίλο *Klebsiella* και γι' αυτό ονομάστηκε βακίλλος Friedlander για πολλά χρόνια. Τα μέλη του γένους *Klebsiella* αποτελούν μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του ανθρώπου και του ζώου στη μύτη, το στόμα και τα έντερα. Τα είδη *Klebsiella* είναι όλα Gram-αρνητικά και μη κινητικά. Τείνουν να είναι μικρότερες και παχύτερες σε σύγκριση με άλλες στην οικογένεια Enterobacteriaceae. Τα κύτταρα έχουν σχήμα ράβδου και γενικά έχουν πλάτος από 0,3 έως 1,5  $\mu\text{m}$ . Μπορούν να βρεθούν μεμονωμένα, σε ζεύγη, σε αλυσίδες ή συνδεδεμένα από άκρο σε άκρο. Μπορούν να αναπτυχθούν σε συνηθισμένο εργαστηριακό μέσο και δεν έχουν ειδικές απαιτήσεις ανάπτυξης, όπως και τα άλλα μέλη των Enterobacteriaceae. Τα είδη είναι προαιρετικά αναερόβια και τα περισσότερα στελέχη μπορούν να επιβιώσουν με το κιτρικό άλας και τη γλυκόζη ως τις μοναδικές πηγές άνθρακα και την αμμωνία ως μοναδική πηγή αζώτου. Η ιδανική θερμοκρασία ανάπτυξης τους είναι 35 ° έως 37 °, ενώ το ιδανικό επίπεδο pH τους είναι περίπου 7,2.

Τα μέλη του γένους παράγουν μια προεξέχουσα κάψουλα ή στρώση λάσπης, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ορολογική ταυτοποίηση, αλλά ο μοριακός ορότυπος μπορεί να αντικαταστήσει αυτή τη μέθοδο.

Τα είδη *Klebsiella* βρίσκονται συνήθως στο ανθρώπινο ρύγχος, στο στόμα και στο γαστρεντερικό σωλήνα ως φυσιολογική χλωρίδα. Ωστόσο, μπορούν επίσης να συμπεριφέρονται ως ευκαιριακά ανθρώπινα παθογόνα. Τα είδη *Klebsiella* είναι γνωστό ότι μολύνουν επίσης μια ποικιλία άλλων ζώων, τόσο ως φυσιολογική χλωρίδα όσο και ως ευκαιριακά παθογόνα.

Η πλειονότητα των μολύνσεων από τον άνθρωπο με *Klebsiella* προκαλείται από την *K. Pneumoniae*, ακολουθούμενη από την *K. Oxytoca*. Οι λοιμώξεις είναι πιο συχνές στους πολύ νέους, πολύ παλιούς και σε εκείνους με άλλες υποκείμενες ασθένειες, όπως ο καρκίνος και οι περισσότερες λοιμώξεις συνεπάγονται μόλυνση ενός διηθητικού ιατροτεχνολογικού προϊόντος.

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 40 ετών, δοκιμάστηκαν πολλές δοκιμές για την κατασκευή αποτελεσματικών εμβολίων με *K. Pneumoniae*. Επί του παρόντος, κανένα εμβόλιο *Klebsiella* δεν έχει άδεια κυκλοφορίας για χρήση στις ΗΠΑ. Η *K. Pneumoniae* είναι η πιο συνηθισμένη αιτία της νοσοκομειακής αναπνευστικής οδού και των πρώιμων λοιμώξεων εντατικής θεραπείας και η δεύτερη πιο συχνή αιτία Gram-αρνητικής βακτηριαιμίας και λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος. Τα απομονώματα που είναι ανθεκτικά στα φάρμακα παραμένουν ένα σημαντικό βακτηριακό παθογόνο που έχει αποκτηθεί στο νοσοκομείο και είναι ιδιαίτερα προβληματικά σε ιατρικές περιοχές με μεγάλη επίδραση, όπως μονάδες εντατικής θεραπείας. Αυτή η αντιμικροβιακή αντίσταση θεωρείται ότι αποδίδεται κυρίως σε αντλίες εκροής πολλαπλών φαρμάκων. Η ικανότητα της *K. Pneumoniae* να αποικίσει το νοσοκομειακό περιβάλλον, συμπεριλαμβανομένων των νεροχύτων, των λουλουδιών και των διαφόρων επιφανειών, καθώς και του δέρματος των ασθενών και του νοσοκομειακού προσωπικού, αναγνωρίστηκε ως ένας σημαντικός παράγοντας στην εξάπλωση των νοσοκομειακών μολύνσεων.



## E. Coli

Η *Escherichiacoli* (γνωστό και ως *E. coli*) είναι ένα Gram-αρνητικό, ραβδόμορφο, κολοβακτηρίδιο του γένους *Escherichia* που βρίσκεται συνήθως στο κατώτερο έντερο των θερμόαιμων οργανισμών. Τα περισσότερα στελέχη του *E. Coli* είναι αβλαβείς, αλλά μερικοί ορότυποι μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή δηλητηρίαση των τροφίμων στους οικοδεσπότες τους και είναι περιστασιακά υπεύθυνοι για τις ανακλήσεις προϊόντων λόγω μόλυνσης των τροφίμων. Τα αβλαβή στελέχη αποτελούν μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου και μπορούν να επωφεληθούν ξενιστές με την παραγωγή βιταμίνης K2 και την πρόληψη του αποικισμού του εντέρου με παθογόνα βακτήρια, που έχει μία συμβιωτική σχέση. Το *E. Coli* εκδιώκεται στο περιβάλλον μέσα στην περιττωματική ύλη. Το βακτήριο αναπτύσσεται μαζικά σε φρέσκα υλικά υπό αερόβιες συνθήκες για 3 ημέρες, αλλά ο αριθμός τους μειώνεται αργά αργότερα.

Το *E. coli* και άλλα προαιρετικά αναερόβια αποτελούν περίπου το 0,1% της χλωρίδας του εντέρου. Είναι η κύρια οδός μέσω της οποίας τα παθογόνα στελέχη του βακτηρίου προκαλούν ασθένεια. Τα κύτταρα μπορούν να επιβιώσουν εκτός του σώματος για περιορισμένο χρονικό διάστημα, γεγονός που τους καθιστά δυνητικούς δείκτες για να ελέγξουν περιβαλλοντικά δείγματα για μόλυνση από κόπρανα. Εντούτοις, ένα αυξανόμενο σώμα έρευνας έχει εξετάσει το περιβαλλοντικά ανθεκτικό *E. Coli*, το οποίο μπορεί να επιβιώσει για παρατεταμένες περιόδους εκτός του ξενιστή.

Το *E. Coli* είναι Gram-αρνητικό, προαιρετικό αναερόβιο (το οποίο καθιστά το ATP με αερόβια αναπνοή εάν υπάρχει οξυγόνο, αλλά είναι ικανό να μεταβεί σε ζύμωση ή αναερόβια αναπνοή εάν απουσιάζει το οξυγόνο). Τα κύτταρα είναι

συνήθως σε μορφή ράβδου και έχουν μήκος περίπου 2,0 μm και διάμετρο 0,25-1,0 μm, με κυτταρικό όγκο 0,6-0,7 μm.

Η βέλτιστη ανάπτυξη του E. Coli συμβαίνει στους 37 ° C (98,6 ° F), αλλά ορισμένα εργαστηριακά στελέχη μπορούν να πολλαπλασιάζονται σε θερμοκρασίες μέχρι τους 49 ° C. Το E. coli αναπτύσσεται σε μια ποικιλία καθορισμένων εργαστηριακών μέσων, όπως ο λυσογόνος ζωμός ή οποιοδήποτε μέσο που περιέχει γλυκόζη, φωσφορικό αμμώνιο, μονοβασικό, χλωριούχο νάτριο, θειικό μαγνήσιο, φωσφορικό κάλιο, διβασικό και νερό. Η ανάπτυξη μπορεί να οδηγηθεί με αερόβια ή αναερόβια αναπνοή, χρησιμοποιώντας μια μεγάλη ποικιλία ζευγών οξειδοαναγωγής, συμπεριλαμβανομένης της οξείδωσης του πυρουβικού οξέος, του μυρμηκικού οξέος, του υδρογόνου και των αμινοξέων, και τη μείωση υποστρωμάτων όπως οξυγόνο, νιτρικό, φουμαρικό, διμεθυλοσουλφοξείδιο και N-οξείδιο τριμεθυλαμίνης. Το E. Coli ταξινομείται ως προαιρετικό αναερόβιο. Χρησιμοποιεί οξυγόνο όταν είναι παρούσα και διαθέσιμη. Μπορεί, ωστόσο, να συνεχίσει να αναπτύσσεται απουσία οξυγόνου, χρησιμοποιώντας ζύμωση ή αναερόβια αναπνοή. Η ικανότητα να συνεχίσει να αναπτύσσεται απουσία οξυγόνου αποτελεί ένα πλεονέκτημα για τα βακτηρίδια, επειδή η επιβίωσή τους αυξάνεται σε περιβάλλον, όπου επικρατεί το νερό.

Το E. Coli και τα σχετικά βακτήρια έχουν την ικανότητα να μεταφέρουν το DNA μέσω βακτηριακής σύζευξης ή μεταγωγής, που επιτρέπει στο γενετικό υλικό να εξαπλωθεί οριζόντια μέσω ενός υπάρχοντος πληθυσμού. Η διαδικασία της μεταγωγής, η οποία χρησιμοποιεί τον βακτηριακό ιό ονομάζεται βακτηριοφάγος.

Το E. Coli περιλαμβάνει έναν τεράστιο πληθυσμό βακτηρίων που παρουσιάζουν πολύ υψηλό βαθμό γενετικής και φαινοτυπικής ποικιλομορφίας. Η αλληλούχιση γονιδιώματος ενός μεγάλου αριθμού απομονωμάτων E. Coli και σχετικών βακτηριδίων δείχνει ότι θα ήταν επιθυμητή μια ταξινομική αναταξινόμηση.

Ωστόσο, αυτό δεν έχει γίνει, κυρίως λόγω της ιατρικής του σημασίας και το E. Coli παραμένει ένα από τα πιο ποικίλα βακτηριακά είδη: μόνο το 20% των γονιδίων σε ένα τυπικό γονιδίωμα E. Coli μοιράζεται μεταξύ όλων των στελεχών.

Τα γένη *Escherichia* και *Salmonella* αποκλίνουν περίπου 102 εκατομμύρια χρόνια πριν, που συμπίπτει με την απόκλιση των οικοδεσποτών τους: τα πρώτα βρίσκονται στα θηλαστικά και τα τελευταία σε πτηνά και ερπετά. Ακολούθησε η διάσπαση ενός προγόνου *Escherichia* σε πέντε είδη (*E. Albertii*, *E. Coli*, *E. Fergusonii*, *E. Hermannii* και *E. Ευβήνη*). Ο τελευταίος πρόγονος του *E. coli* χωρίστηκε πριν από 20 έως 30 εκατομμύρια χρόνια.

Τα περισσότεροι *E. coli* στελέχη δεν προκαλούν ασθένεια, αλλά λοιμογόνα στελέχη μπορούν να προκαλέσουν γαστρεντερίτιδα, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, νεογνική μηνιγγίτιδα, αιμορραγική κολίτιδα και η νόσος του Crohn. Τα κοινά σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν σοβαρές κοιλιακές κράμπες, διάρροια, αιμορραγική κολίτιδα, έμετο και μερικές φορές πυρετό. Σε σπανιότερες περιπτώσεις, τα λοιμογόνα στελέχη είναι επίσης υπεύθυνα για νέκρωση εντέρου (θάνατος ιστού) και διάτρηση χωρίς πρόοδο στο αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο, περιτονίτιδα, μαστίτιδα, σηψαιμία και αρνητική κατά Gram πνευμονία. Τα πολύ μικρά παιδιά είναι πιο ευάλωτα σε σοβαρή ασθένεια, όπως το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, ωστόσο υγιή άτομα όλων των ηλικιών διατρέχουν κίνδυνο για τις σοβαρές συνέπειες που μπορεί να προκύψουν ως αποτέλεσμα της μόλυνσης από το *E. Coli*.

Η περίοδος επώασης είναι συνήθως 3-4 ημέρες μετά την έκθεση, αλλά μπορεί να είναι τόσο μικρή όσο 1 ημέρα ή έως και 10 ημέρες. Τα συμπτώματα αρχίζουν συχνά αργά με ήπιο πόνο στην κοιλιά ή μη αιματηρή διάρροια που επιδεινώνεται σε αρκετές ημέρες.

Ο βασικός άξονας της θεραπείας είναι η αξιολόγηση της αφυδάτωσης και της αντικατάστασης υγρών και ηλεκτρολυτών. Η χορήγηση αντιβιοτικών έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την πορεία της ασθένειας και τη διάρκεια της απέκκρισης των εντεροτοξιγενών E. Coli σε ενήλικες σε ενδημικές περιοχές και σε διάρροια του ταξιδιώτη, αν και ο ρυθμός αντοχής στα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται συνήθως αυξάνεται και γενικά δεν συνιστάται. Το χρησιμοποιούμενο αντιβιοτικό εξαρτάται από τα πρότυπα ευαισθησίας στη συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή. Επί του παρόντος, τα αντιβιοτικά που επιλέγονται είναι φθοροκινολόνες ή αζιθρομυκίνη, με αναδυόμενο ρόλο για τη ριφαξιμίνη. Στοματική ριφαξιμίνη, ένα ημισυνθετικό παράγωγο ριφαμυκίνης, είναι ένα αποτελεσματικό και καλά ανεκτό αντιβακτηριακό για τη διαχείριση ενηλίκων με διάρροια μη διεισδυτικού ταξιδιώτη. Η ριφαξιμίνη ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο και όχι λιγότερο αποτελεσματική από τη σιπροφλοξασίνη στη μείωση της διάρροιας. Ενώ η ριφαξιμίνη είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με διάρροια του προερχόμενου από E. Coli, φαίνεται αναποτελεσματική σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί με φλεγμονώδη ή επεμβατικά εντεροπαθογόνα. [Tenaillon, Skurnik, Picard, Denamur (2010)]

### **Streptococcus Gallolyticus**

Ο Streptococcus Gallolyticus, πρώην Streptococcus bovis ( S. bovis ) είναι ένα είδος θετικών κατά Gram βακτηρίων που συνδέεται στον άνθρωπο με ενδοκαρδίτιδα και καρκίνο του παχέος εντέρου. Ο Streptococcus Gallolyticus βρίσκεται συνήθως στον πεπτικό σωλήνα των βοοειδών, προβάτων και άλλων μηρυκαστικών και μπορεί να προκαλέσει στομαχικό οξέωση. Συνδέεται επίσης με αυθόρμητη βακτηριακή περιτονίτιδα, μια συχνή επιπλοκή που εμφανίζεται σε ασθενείς που πάσχουν από κίρρωση.

Ο *Streptococcus Gallolyticus* είναι μία καταλάση και οξειδάση αρνητική. Είναι μέλος των στρεπτόκοκκων ομάδας D του Lancefield. Τα περισσότερα στελέχη είναι μη- ή γάμμα-αιμολυτικές, αλλά μερικές εμφανίζουν επίσης αλφα-αιμολυτική δραστηριότητα.

Η κύρια πύλη εισόδου για ανθρώπινη λοίμωξη βακτηριαιμίας του *Streptococcus Gallolyticus* είναι η γαστρεντερική οδός, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις, η είσοδος γίνεται μέσω του ουροποιητικού συστήματος, του ηπατοχολικού δέντρου ή του στοματοφάρυγγα.

Ο *Streptococcus Gallolyticus* είναι γνωστό ανθρώπινο παθογόνο που έχει εμπλακεί ως αιτιολογικός παράγοντας ενδοκαρδίτιδας, λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος και, σπανιότερα, σηψαιμίας και νεογνικής μηνιγγίτιδας. Ο *Streptococcus Gallolyticus* έχει από καιρό συνδεθεί με τον ορθοκολικό καρκίνο (CRC). Ωστόσο, δεν είναι όλα τα γενόσημα τόσο στενά συνδεδεμένα με το CRC. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ βιοτύπων *Streptococcus Gallolyticus* και αδενωμάτων / καρκινωμάτων του παχέως εντέρου αποκάλυψε ότι οι ασθενείς με λοίμωξη από βιότυπο I του *Streptococcus Gallolyticus* είχαν αυξημένο κίνδυνο να έχουν CRC (αναλογία συνδυασμένων πιθανοτήτων: 7.26, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 13,36), σε σύγκριση με ασθενείς βιότυπο II που είχαν μολυνθεί.

Η ανάλυση αυτή δείχνει σαφώς ότι ο *Streptococcus Gallolyticus* δεν πρέπει πλέον να θεωρείται ως μία ενιαία βακτηριακή οντότητα στην κλινική πρακτική. Μόνο ο *Streptococcus gallolyticus* έχει μια σαφή συσχέτιση με τα αδενώματα / καρκινώματα του παχέως εντέρου (περιοχή επικράτησης: 33-71%) που υπερβαίνει σημαντικά την επικράτηση των παχύσαρκων (προ) κακοηθειών στον γενικό πληθυσμό (10-25 %). Παρόλα αυτά, η έρευνα δεν έχει ακόμη προσδιορίσει εάν ο *S. gallolyticus* είναι αιτιολογικός παράγοντας του ορθοκολικού καρκίνου, ή εάν ο

προϋπάρχοντας καρκίνος καθιστά τον αυλό του παχέος εντέρου πιο φιλόξενο για την ανάπτυξή του.

### **Staphylococcus Capitis**

Ο *Staphylococcus capitis* είναι ένα είδος αρνητικό στην κοαγκουλάση (CoNS) του *Staphylococcus*. Είναι μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του δέρματος του ανθρώπινου τριχωτού της κεφαλής, του προσώπου, του αυχένα και των αυτιών και συνδέεται με την ενδοκαρδίτιδα της προσθετικής βαλβίδας, αλλά σπάνια συνδέεται με τη φυσική λοίμωξη βαλβίδας. Ο σταφυλόκοκκος μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη βιταμίνη C και τη βιταμίνη E μαζί, επειδή είναι αντιοξειδωτικά και βοηθούν το ανοσοποιητικό σας σύστημα να καταπολεμά τα βακτηρίδια.

Το CONS παράγει ένα λεπτό βιοφίλμ που να τους επιτρέπει να προσκολλώνται σε ιατρικές συσκευές, όπως οι προσθετικές βαλβίδες και οι καθετήρες και καθιστά δύσκολη την απομάκρυνση τους από την ανοσολογική απάντηση του ασθενούς στη θεραπεία με αντιβιοτικά. Ως φυσική χλωρίδα του δέρματος και των βλεννογόνων, μπορεί να εισάγονται οποτεδήποτε τρυπώνοντας, δηλαδή κατά τη στιγμή της τοποθέτησης της συσκευής, της φλεβοκέντησης ή μέσω θραύσεων της βλεννώδους μεμβράνης ή του δέρματος. Τα είδη του CoNS, όπως τα *S. epidermidis* και *S. capitis*, καταγράφονται ως η πιο κοινή αιτία της ενδοκαρδίτιδας της προσθετικής βαλβίδας.

Ο *S. capitis*, ευτυχώς, έχει χαμηλότερη τάση στην αντίσταση στα αντιβιοτικά και επίσης παράγει λιγότερο βιοφίλμ από ό,τι πολλά άλλα CoNS. Αυτό βελτιώνει τις πιθανότητες επιτυχούς εξάλειψης του *S. capitis* σε περι προ-θετικές μολύνσεις (ως ολικές μολύνσεις γόνατος και ολικής αρθροπλαστικής ισχίου) σε σχέση με άλλους CoNS όπως *S. epidermidis*. [Grant, Whitehead, Orr (2000)]

## **Streptococcus Pyogenes**

Ο *Streptococcus pyogenes* είναι ένα είδος του Gram-θετικών βακτηρίων. Αυτά τα βακτήρια είναι αερόλυτα και ένα εξωκυτταρικό βακτήριο, το οποίο αποτελείται από μη κινούμενους και μη σποριακούς κόκκους. Όπως αναμένεται με έναν στρεπτόκοκκο, είναι κλινικά σημαντικό για την ανθρώπινη ασθένεια. Είναι ένα σπάνιο, αλλά συνήθως παθογόνο, μέρος του μικροβιοτικού του δέρματος. Είναι το κυρίαρχο είδος που φιλοξενεί το αντιγόνο ομάδας A του Lancefield, και ονομάζεται συχνά στρεπτόκοκκος ομάδας A ( GAS ). Ωστόσο, τόσο ο *Streptococcus dysgalactiae* όσο και ο *Streptococcus anginosus* μπορεί να έχει αντιγόνο ομάδας A. Οι στρεπτόκοκκοι της ομάδας A όταν καλλιεργούνται σε άγαρ αίματος τυπικά παράγουν μικρές ζώνες βήτα-αιμόλυσης, μια πλήρη καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Έτσι ονομάζεται επίσης και η ομάδα A (βήτα-αιμολυτικός) στρεπτόκοκκος ( GABHS ) και μπορεί να κάνει αποικίες μεγαλύτερες από 5 mm σε μέγεθος.

Όπως και άλλοι κόκκοι, οι στρεπτόκοκκοι είναι στρογγυλά βακτηρίδια. Το όνομα προέρχεται από την ελληνική αλυσίδα πύου (pyo) -forming (γονίδια) (Strepto) των μούρων (coccus), επειδή τα στρεπτόκοκκα κύτταρα τείνουν να συνδέονται με αλυσίδες κυκλικών κυττάρων και μερικές λοιμώξεις που προκαλούνται από βακτήρια και παράγουν πύον. Οι στρεπτόκοκκοι είναι αρνητικοί σε καταλάση. Οι *S. pyogenes* μπορούν να καλλιεργηθούν σε πλάκες άγαρ αίματος. Υπό ιδανικές συνθήκες, έχει περίοδο επώασης 1 έως 3 ημερών.

Υπολογίζεται ότι 700 εκατομμύρια λοιμώξεις από το σύστημα GAS εμφανίζονται παγκοσμίως κάθε χρόνο. Ενώ το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας για αυτές τις μολύνσεις είναι 0,1%, πάνω από 650.000 από τις περιπτώσεις είναι σοβαρές και επεμβατικές και έχουν ποσοστό θνησιμότητας 25%. Η έγκαιρη αναγνώριση και

θεραπεία είναι κρίσιμης σημασίας και η διαγνωστική αποτυχία μπορεί να οδηγήσει σε σήψη και θάνατο.

Μεταδίδεται με την επαφή με το χέρι, με τη ρινική εκκένωση και με την επαφή με βλάβες του δέρματος. Μπορεί επίσης να εξαπλωθεί από τα βοοειδή στον άνθρωπο μέσω του νωπού γάλακτος και των μολυσμένων τροφίμων (σαλάτες, γάλα, αυγά).

Το *S. pyogenes* είναι η αιτία πολλών σημαντικών ανθρώπινων ασθενειών, που κυμαίνονται από ήπιες επιφανειακές λοιμώξεις του δέρματος μέχρι απειλητικές για τη ζωή συστηματικές ασθένειες. Οι λοιμώξεις αρχίζουν συνήθως στον λαιμό ή στο δέρμα. Το πιο εντυπωσιακό σημάδι είναι ένα εξάνθημα σαν φράουλα. Παραδείγματα ήπιων μολύνσεων *S. pyogenes* περιλαμβάνουν φαρυγγίτιδα (στρες στο λαιμό) και εντοπισμένη δερματική λοίμωξη (εμφύσημα). Ο ερυσίπελας και η κυτταρίτιδα χαρακτηρίζονται από τον πολλαπλασιασμό και την πλευρική εξάπλωση του *S. pyogenes* σε βαθιά στρώματα του δέρματος. Η εισβολή και ο πολλαπλασιασμός του *S. pyogenes* στην περιτονία μπορεί να οδηγήσει σε νεκρωτική γαστρεντερίτιδα, μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση που απαιτεί χειρουργική επέμβαση. Το βακτήριο βρίσκεται σε νεογνικές λοιμώξεις.

Οι λοιμώξεις που οφείλονται σε ορισμένα στελέχη του *S. pyogenes* μπορούν να συσχετιστούν με την απελευθέρωση βακτηριακών τοξινών. Οι μολύνσεις στο λαιμό που σχετίζονται με την απελευθέρωση ορισμένων τοξινών οδηγούν σε οστρακιά. Άλλες λοιμώξεις από τον τοξικό πυρετό του *S. pyogenes* μπορεί να οδηγήσουν σε σύνδρομο τοξικού σοκ στρεπτόκοκκου, το οποίο μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή.

Ο *S. pyogenes* μπορεί επίσης να προκαλέσει ασθένεια υπό τη μορφή μεταμολυσματικών συνδρόμων "μη πυρογενετικής" (που δεν σχετίζεται με τοπικό



βακτηριακό πολλαπλασιασμό και σχηματισμό πύου). Αυτές οι αυτοάνοσες μεσολαβούμενες επιπλοκές ακολουθούν ένα μικρό ποσοστό λοιμώξεων και περιλαμβάνουν ρευματικό πυρετό και οξεία μετα- λοιμώδη σπειραματονεφρίτιδα. Και οι δύο καταστάσεις εμφανίζονται αρκετές εβδομάδες μετά την αρχική στρεπτοκοκκική λοίμωξη. Ο ρευματικός πυρετός χαρακτηρίζεται από φλεγμονή των αρθρώσεων και / ή της καρδιάς μετά από ένα επεισόδιο στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας. Οξεία σπειραματονεφρίτιδα, φλεγμονή του νεφρικού σπειράματος, μπορεί να ακολουθήσει στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα ή μόλυνση του δέρματος.

Αυτό το βακτήριο παραμένει έντονα ευαίσθητο στην πενικιλίνη. Η αποτυχία της θεραπείας με πενικιλίνη γενικά αποδίδεται σε άλλους τοπικούς συναφείς οργανισμούς που παράγουν β-λακταμάση ή στην αποτυχία επίτευξης επαρκών επιπέδων ιστού στον φάρυγγα. Ορισμένα στελέχη έχουν αναπτύξει αντοχή στα μακρολίδια, τις τετρακυκλίνες και την κλινδαμυκίνη. [Kloobs, Schleifer (1975)]

### **Pseudomonas Aeruginosa**

Η *Pseudomonas aeruginosa* είναι ένα κοινό Gram-αρνητικά, ραβδόμορφο βακτηρίδιο που μπορούν να προκαλέσουν ασθένεια σε φυτά και ζώα, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων. Ένα είδος ιδιαίτερης ιατρικής σημασίας, ο *P. aeruginosa* είναι ένα παθογόνο ανθεκτικό σε πολλαπλά φάρμακα, αναγνωρισμένο για την πανταχού παρουσία του, τους εγγενώς προηγμένους μηχανισμούς αντίστασης σε αντιβιοτικά και τη σύνδεσή του με σοβαρές ασθένειες - νοσοκομειακές λοιμώξεις, όπως η πνευμονία που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα και διάφορα σύνδρομα σήψης.

Είναι κιτρικό , καταλάση και θετική οξειδάση. Βρίσκεται στο έδαφος, το νερό, τη γλωρίδα του δέρματος και τα περισσότερα ανθρώπινα περιβάλλοντα σε όλο τον κόσμο. Ευδοκμεί όχι μόνο σε κανονικές ατμόσφαιρες, αλλά και σε ατμόσφαιρες

χαμηλού οξυγόνου, επομένως έχει αποικίσει πολλά φυσικά και τεχνητά περιβάλλοντα. Χρησιμοποιεί ένα ευρύ φάσμα οργανικών υλικών για τρόφιμα. Στα ζώα, η ευελιξία του επιτρέπει στον οργανισμό να μολύνει τους κατεστραμμένους ιστούς ή αυτούς με μειωμένη ανοσία. Τα συμπτώματα τέτοιων λοιμώξεων είναι γενικευμένη φλεγμονή και σηψαιμία. Εάν αυτοί οι αποικισμοί εμφανίζονται σε κρίσιμα όργανα του σώματος, όπως οι πνεύμονες, η ουροφόρος οδός και τα νεφρά, τα αποτελέσματα μπορεί να είναι θανατηφόρα. Επειδή ευδοκμεί σε υγρές επιφάνειες, αυτό το βακτήριο βρίσκεται επίσης και στον ιατρικό εξοπλισμό, συμπεριλαμβανομένων των καθετήρων, προκαλώντας διασταυρούμενες λοιμώξεις στα νοσοκομεία και τις κλινικές. Η *P. aeruginosa* δεν είναι εξαιρετικά μολυσματική σε σύγκριση με άλλα μείζονα παθογόνα βακτηριακά είδη - για παράδειγμα ο *Staphylococcus aureus* και ο *Streptococcus pyogenes*.

Το *P. aeruginosa* είναι ένα προαιρετικό αναερόβιο, καθώς είναι καλά προσαρμοσμένο για να πολλαπλασιάζεται σε συνθήκες μερικής ή ολικής εξάντλησης οξυγόνου. Αυτός ο οργανισμός μπορεί να επιτύχει αναερόβια ανάπτυξη με νιτρικό ή νιτρώδες άλας ως τελικό δέκτη ηλεκτρονίων. Όταν απουσιάζουν το οξυγόνο, τα νιτρικά και τα νιτρώδη, είναι ικανά να ζυμώνουν αργινίνη και πυροσταφυλικό με φωσφορυλίωση σε επίπεδο υποστρώματος. Η προσαρμογή σε μικροαερόβιο ή αναερόβιο περιβάλλον είναι απαραίτητη για ορισμένους τρόπους ζωής της *P. aeruginosa*. Η ανάπτυξη της *P. aeruginosa* στο ανθρώπινο σώμα μπορεί να είναι ασυμπτωματική μέχρι τα βακτήρια να σχηματίζουν ένα βιοφίλμ, το οποίο κατακλύζει το ανοσοποιητικό σύστημα. Αυτά τα βιοφίλμ βρίσκονται στους πνεύμονες της κυστικής ίνωσης και της πρωτοπαθούς κυστικής δυσκινησίας και μπορούν να αποβούν μοιραία.

Όταν η *P. aeruginosa* απομονώνεται από μια φυσιολογικά αποστειρωμένη περιοχή (αίμα, οστό, βαθιές συλλογές), θεωρείται γενικά επικίνδυνη και σχεδόν πάντα απαιτεί θεραπεία. Ωστόσο, η *P. aeruginosa* συχνά απομονώνεται από μη αποστειρωμένες θέσεις (στόμα, πτύελα, κλπ), και, υπό αυτές τις συνθήκες, μπορεί να αντιπροσωπεύει αποικισμό και όχι λοίμωξη. Επομένως, η απομόνωση του *P. aeruginosa* από μη αποστειρωμένα δείγματα, θα πρέπει να ερμηνεύεται προσεκτικά και θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή ιατρού / φαρμακοποιού, μικροβιολόγου ή μολυσματικών ασθενειών πριν από την έναρξη της θεραπείας. Συχνά, δεν απαιτείται καμία θεραπεία. [Ryan, Ray (2004)]

### **Candida Parapsilosis**

Η *Candida Parapsilosis* είναι ένα μυκητιακό είδος της οικογένειας των ζυμομυκήτων, που έχει γίνει σημαντική αιτία σηψαιμίας και μολύνσεων από τραύματα και ιστούς σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι ένας σημαντικός παράγοντας στις μολύνσεις της *Candida Parapsilosis*. Σε αντίθεση με τις *Candida albicans* και *Candida tropicalis*, η *Candida Parapsilosis* δεν είναι υποχρεωτικό ανθρώπινο παθογόνο, αφού έχει απομονωθεί από μη ανθρώπινες πηγές, όπως κατοικίδια ζώα, έντομα ή χώμα. Η *Candida Parapsilosis* είναι επίσης ένας από τους μύκητες που απομονώνονται συχνότερα από τα ανθρώπινα χέρια.

Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες κινδύνου που μπορούν να βοηθήσουν την *Candida arapsilosis* να αποικίσει τον ανθρώπινο ξενιστή. Ανοσοκατασταλμένα άτομα και χειρουργημένοι ασθενείς, ιδιαίτερα εκείνοι που έχουν κάνει χειρουργική επέμβαση στο γαστρεντερικό σωλήνα, διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μόλυνσης με *Candida parapsilosis*. Δεν υπάρχει επί του παρόντος συναίνεση σχετικά με τη θεραπεία της διηθητικής καντιντίασης που προκαλείται από την *Candida Parapsilosi*, αν και η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει συνήθως την εξαγωγή οποιονδήποτε

αφαιρούμενων ξένων σωμάτων και τη χορήγηση συστηματικής αντιμυκητιασικής θεραπείας. Ιστορικά, η Αμφοτερικίνη Β ήταν το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο αντιμυκητιασικό. Η φλουконаζόλη είναι μια συχνά χορηγούμενη εναλλακτική λύση έναντι της Αμφοτερικίνης Β. Σε μία μελέτη της ονυχομυκητίασης (μόλυνση των νυχιών ) η *Candida Parapsilosis* ήταν το πιο κοινό είδος *Candida*. [Balcht, Smith (1994)]

### **Enterococcus Faecoli**

Ο *Enterococcus faecalis* είναι το πιο συχνά απομονωμένο από τα γένη. Σύμφωνα με τον Elmer Koneman, MD, συνδέεται με 80 έως 90 % των λοιμώξεων από εντεροκοκκικά κύτταρα ανθρώπων. Ο *Enterococcus faecalis*, όπως υποδηλώνει το όνομά του, βρίσκεται κανονικά στα έντερα των ανθρώπων, των ζώων και των πτηνών. Βρίσκεται επίσης στο έδαφος και στο νερό στη φύση. Ο *Enterococcus faecalis* έχει εμπλακεί σε μια ευρεία ποικιλία ανθρώπινων λοιμώξεων και είναι ένα διαβόητο πρόβλημα στις νοσοκομειακές λοιμώξεις.

Ο *Enterococcus faecalis* και όλοι οι εντερόκοκκοι είναι στενά συνδεδεμένοι με τους στρεπτόκοκκους και φαίνονται μικροσκοπικά ως σφαίρες ή κοκκία. Επίσης, διαιρούνται με δυαδική σχάση για να σχηματίσουν αλυσίδες βακτηρίων. Η χρήση της τεχνικής βαφής Gram δείχνει ότι τα βακτηριακά κύτταρα είναι πορφυρά ή Gram θετικά.

Όταν ο *Enterococcus faecalis* αναπτύσσεται από βακτηριολογικό άγαρ που περιέχει αίμα, τυπικά εμφανίζεται ως μικρές γκρίζες αποικίες που στερούνται ζώνης αιμολυμένων κυττάρων που περιβάλλουν την αποικία.

Αυτό που κάνει τον παθογόνο *Enterococcus faecalis* να είναι λιγότερο ξεκάθαρος, από πολλούς άλλους μικροοργανισμούς, αυτό που είναι γνωστό είναι, ότι μερικά στελέχη παράγουν αιμολυσίνες που μπορεί να προκαλέσουν κάποια

τοξικότητα. Είναι επίσης μια ουσία που επιτρέπει στα βακτήρια να συσσωρεύονται και να προσκολλώνται στα κύτταρα του σώματος. Το γεγονός ότι ο *Enterococcus faecalis* μπορεί να είναι ανθεκτικό σε ένα ευρύ φάσμα αντιβιοτικών, πρέπει να συμβάλλει στον πολλαπλασιασμό του οργανισμού.

Επειδή ο *Enterococcus faecalis* βρίσκεται συνήθως στον εντερικό σωλήνα των ανθρώπων, παρουσιάζεται εύκολα ένα πρόβλημα μόλυνσης σε νοσοκομειακές και θεσμικές ρυθμίσεις. Λόγω της εξασθενημένης κατάστασης των νοσηλευόμενων ασθενών και της ανθεκτικότητας του οργανισμού σε αντιβιοτικά, μπορεί να προκαλέσει πολλούς τύπους λοιμώξεων. Η λοίμωξη που προκαλείται συνήθως από τον *E. faecalis* είναι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Τα περισσότερα εντεροκοκκικά νοσήματα είναι νοσοκομειακά (αποκτηθέντα από νοσοκομεία) στη φύση ή σχετίζονται με ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος. Η βακτηριαιμία με τον *E. Faecalis* είναι συνήθως αποτέλεσμα λοιμώξεων από άλλες περιοχές, όπως το ουροποιητικό σύστημα. Οι μολύνσεις των τραυμάτων, ιδιαίτερα στην κοιλιακή περιοχή, εμφανίζονται συχνά. Είναι επίσης εμφανές σε περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδας.

Ένας από τους σημαντικότερους και σοβαρότερους παράγοντες για τον *Enterococcus faecalis* και τους άλλους εντερόκοκκους είναι η αντοχή του σε μια ποικιλία αντιβιοτικών. Αυτό συμβάλλει επίσης στην ικανότητά του να προκαλεί ασθένειες. Τα περισσότερα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για συστηματικές λοιμώξεις μεμονωμένα που είναι αποτελεσματικά έναντι άλλων τύπων Gram-θετικών κοκκίων (σταφυλόκοκκοι και στρεπτόκοκκοι) είναι αναποτελεσματικοί έναντι του *E. faecalis*. Η θεραπεία συνήθως περιλαμβάνει τη συνεργική αγωγή ενός αντιβιοτικού που προσβάλλει το κυτταρικό τοίχωμα, όπως η πενικιλίνη ή η βανκομυκίνη και ένα αμινογλυκοσίδιο, όπως η γενταμικίνη. Η αντίσταση στη βανκομυκίνη γίνεται ολοένα

και συχνότερη. Η αντιμετώπιση του *E. Faecalis* είναι συνήθως ευκολότερο να αντιμετωπιστεί με αντιβιοτικά.

### **Acinetobacter Baumannii**

Το *Acinetobacter baumannii* είναι ένα τυπικά κοντό, σχεδόν στρογγυλό, με ράβδο-σχήμα Gram-αρνητικό βακτήριο. Μπορεί να είναι ένα ευκαιριακό παθογόνο στον άνθρωπο, επηρεάζοντας τα άτομα με συμβιβασμένα ανοσοποιητικά συστήματα και καθίσταται όλο και πιο σημαντικό, ως νοσοκομειακή μόλυνση από νοσοκομείο. Ενώ άλλα είδη του γένους *Acinetobacter* βρίσκονται συχνά σε δείγματα εδάφους (οδηγώντας στην κοινή εσφαλμένη αντίληψη ότι ο *A. baumannii* είναι και ο οργανισμός του εδάφους), απομονώνονται σχεδόν αποκλειστικά από τον νοσοκομειακό περιβάλλον. Παρόλο που, περιστασιακά, έχει βρεθεί σε περιβαλλοντικά δείγματα εδάφους και νερού, ο φυσικός οικότοπός του δεν είναι ακόμη γνωστός.

Τα βακτήρια αυτού του γένους δεν έχουν μαστίγια. Πολλά βακτήρια τα χρησιμοποιούν για τη μετακίνηση, αλλά παρουσιάζουν σπασμωδική ή στροβιλιστική κινητικότητα. Αυτό μπορεί να οφείλεται στη δραστηριότητα του τύπου IV pili, δομών που μοιάζουν με πόλο και μπορούν να επεκταθούν και να αποσυρθούν. Η κινητικότητα στο *A. Baumannii* μπορεί επίσης να οφείλεται στην απέκκριση του εξωπολυσακχαρίτη, δημιουργώντας μια ταινία αλυσίδων σακχάρων υψηλού μοριακού βάρους πίσω από το βακτήριο για να προχωρήσουμε. Οι κλινικοί μικροβιολόγοι τυπικά διαφοροποιούν τα μέλη του γένους *Acinetobacter* από άλλα *Moraxellaceae* με δοκιμασία οξειδάσης, όπως το *Acinetobacter* spp. είναι τα μόνα μέλη των *Moraxellaceae* που στερούνται κυτοχρωμικής οξειδάσης.

Το *baumannii* είναι μέρος του συμπλέγματος AOB ( *A. Baumannii*, *A. Calcoaceticus* και *Acinetobacter genomic species 13TU*). Τα μέλη του

συγκροτήματος ACB είναι δύσκολο να προσδιορίσουν τα συγκεκριμένα είδη και να περιλαμβάνουν τα πλέον κλινικά συναφή μέλη του γένους. Ο *A. baumannii* έχει επίσης αναγνωριστεί ως παθογόνο ESKAPE ( *Enterococcus faecium* , *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* και *Enterobacter species*), ομάδα παθογόνων με υψηλό ποσοστό αντιβιοτικής αντίστασης που είναι υπεύθυνη για την πλειονότητα των νοσοκομειακών λοιμώξεων.

Συμπληρωματικά, ο *A. baumannii* αναφέρεται ως «ιρακινοί χαρακτήρες» λόγω της φαινομενικά ξαφνικής εμφάνισής του στις εγκαταστάσεις στρατιωτικής επεξεργασίας κατά τη διάρκεια του πολέμου στο Ιράκ. Συνέχισε να αποτελεί ζήτημα για βετεράνους και στρατιώτες που υπηρετούσαν στο Ιράκ και το Αφγανιστάν. Ο ανθεκτικός σε πολλά φάρμακα *A. Baumannii* έχει εξαπλωθεί στα πολιτικά νοσοκομεία εν μέρει λόγω της μεταφοράς μολυσμένων στρατιωτών μέσω πολλαπλών ιατρικών εγκαταστάσεων. Λόγω της επικράτησης των μολύνσεων και των εστιών που προκλήθηκαν από την ανθεκτική σε πολλαπλά φάρμακα βακτηρίδια *A. baumannii*, λίγα αντιβιοτικά είναι αποτελεσματικά για τη θεραπεία λοιμώξεων, που προκαλούνται από αυτόν τον παθογόνο παράγοντα. Για να ξεπεραστεί αυτό το πρόβλημα, είναι σημαντική η γνώση της παθογένειας, των μηχανισμών αντίστασης στα αντιβιοτικά και των προοπτικών θεραπευτικών επιλογών του *A. baumannii* .

Πολλά μικρόβια, συμπεριλαμβανομένου του *A. baumannii*, έχουν πολλές ιδιότητες που τους επιτρέπουν να είναι πιο επιτυχημένες ως παθογόνα. Αυτές οι ιδιότητες μπορεί να είναι παράγοντες μολυσματικότητας, όπως τοξίνες ή συστήματα παροχής τοξίνης, τα οποία επηρεάζουν άμεσα το κύτταρο ξενιστή. Μπορούν επίσης να είναι καθοριστικοί παράγοντες μολυσματικότητας, οι οποίοι είναι ιδιότητες που συμβάλλουν στη φυσική κατάσταση ενός μικροβίου και του επιτρέπουν να επιβιώσει από το περιβάλλον του ξενιστή, αλλά αυτό δεν επηρεάζει άμεσα τον ξενιστή. Αυτά τα

χαρακτηριστικά είναι μόνο μερικοί από τους γνωστούς παράγοντες που καθιστούν το *Acinobacter baumannii* αποτελεσματικό ως παθογόνο.

Το *baumannii* είναι ένα ευκαιριακό βακτήριο με μια σειρά από διαφορετικές ασθένειες, το καθένα με τα δικά του συμπτώματα. Ορισμένοι τύποι λοιμώξεων από τον *A. baumannii* περιλαμβάνουν:

- Πνευμονία
- Λοιμώξεις του αίματος
- Μηνιγγίτιδα
- Πληγές τραύματος και χειρουργικών επιθέσεων, συμπεριλαμβανομένης της σαρκώδους βακτηριακής νεκρωτικής φλεγμονής
- Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος

Τα συμπτώματα των λοιμώξεων του *A. baumannii* συχνά δεν διακρίνονται από άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις που προκαλούνται από άλλα ευκαιριακά βακτηρίδια - συμπεριλαμβανομένων των *Klebsiella pneumoniae* και *Streptococcus pneumoniae*.

Τα συμπτώματα των λοιμώξεων του *A. baumannii* κυμαίνονται από πυρετό και ρίγη, εξάνθημα, σύγχυση ή / και αλλοιωμένες διανοητικές καταστάσεις, πόνο ή αίσθημα καύσου κατά την ούρηση, έντονη ανάγκη ούρησης συχνά, ευαισθησία στο έντονο φως, ναυτία (με ή χωρίς έμετο), μυϊκοί και θωρακικοί πόνοι, προβλήματα αναπνοής και βήχας (με ή χωρίς κίτρινη, πράσινη ή αιματηρή βλέννα). Σε ορισμένες περιπτώσεις, το *A. Baumannii* μπορεί να μην εμφανίζει λοίμωξη ή συμπτώματα, όπως με την αποικιοποίηση μιας ανοικτής πληγής ή τραχειοστομίας.

Επειδή οι περισσότερες λοιμώξεις είναι τώρα ανθεκτικές σε πολλαπλά φάρμακα, καθορίζοντας τι επιρρεπές έχει το συγκεκριμένο στέλεχος, είναι απαραίτητο για να είναι επιτυχής η θεραπεία. Παραδοσιακά, οι λοιμώξεις



υποβλήθηκαν σε αγωγή με ιμιπενέμη ή μεροπενέμη, αλλά παρατηρήθηκε σταθερή αύξηση του ανθεκτικού στην καρβαπενέμη *A. Baumannii*. Συνεπώς, οι μέθοδοι θεραπείας συχνά υποχωρούν στις πολυμυξίνες, ιδιαίτερα στην κολιστίνη. Το Colistin θεωρείται φάρμακο τελευταίας χρήσης, επειδή συχνά προκαλεί νεφρική βλάβη, μεταξύ άλλων παρενεργειών. Οι μέθοδοι πρόληψης στα νοσοκομεία εστιάζονται στην αυξημένη διαδικασία πλύσης των χεριών και στις πιο επιμελείς διαδικασίες αποστείρωσης.

Τραυματικοί τραυματισμοί, όπως αυτοί που προέρχονται από αυτοσχέδιες εκρηκτικές συσκευές, αφήνουν μεγάλες ανοικτές περιοχές μολυσμένες με συντρίμμια που είναι ευάλωτα στο να μολυνθούν με τον *A. baumannii*. Το *baumannii* μπορεί να εξαπλωθεί μέσω άμεσης επαφής με επιφάνειες, αντικείμενα και δέρμα μολυσμένων ατόμων.

Η εισαγωγή του *A. baumannii* και η επακόλουθη παρουσία στα νοσοκομεία ήταν καλά τεκμηριωμένη. Ο *A. baumannii* εισάγεται συνήθως σε ένα νοσοκομείο από έναν αποικισμένο ασθενή. Λόγω της ικανότητάς του να επιβιώνει σε τεχνητές επιφάνειες και να αντιστέκεται στην αποξήρανση, μπορεί να παραμείνει και να μολύνει ενδεχομένως νέους ασθενείς για κάποιο χρονικό διάστημα. Μια αύξηση βαουμαννιών υποψιάζεται ότι ευνοείται στα νοσοκομειακά περιβάλλοντα λόγω της συνεχούς χρήσης αντιβιοτικών από ασθενείς στο νοσοκομείο. Το *Acinetobacter* μπορεί να εξαπλωθεί με επαφή πρόσωπο με πρόσωπο ή να έρθει σε επαφή με μολυσμένες επιφάνειες. Σε μελέτη των ευρωπαϊκών μονάδων εντατικής θεραπείας το 2009, ο *A. Baumannii* βρέθηκε ότι είναι υπεύθυνη για το 19,1% των περιπτώσεων πνευμονίας που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα.

Μια ινδονησιακή μελέτη του 2013 έδειξε ότι οι νεογνικές λοιμώξεις με τον *A. baumannii* οφείλονταν στα ίδια στελέχη των βακτηρίων που βρέθηκαν στο νοσοκομείο

, στο οποίο τα νεογνά είχαν περάσει τις πρώτες μέρες τους. Αυτά τα στελέχη βρέθηκαν σε σκληρές επιφάνειες καθώς και στα χέρια του ιατρικού προσωπικού. [Trofa, Gacser, Nosanchuk (2008)]

### **Streptococcus Spp**

Ο στρεπτόκοκκος είναι ένα γένος από κοκκώδη (σφαιρικά) θετικά κατά Gram βακτήρια που ανήκουν στο φάσμα Firmicutes και τη σειρά Lactobacillales (βακτήρια γαλακτικού οξέος). Η κυτταρική διαίρεση σε αυτό το γένος εμφανίζεται κατά μήκος ενός μόνο άξονα σε αυτά τα βακτηρίδια, έτσι μεγαλώνουν σε αλυσίδες ή ζεύγη, επομένως το όνομα σημαίνει ότι είναι εύκολα λυγισμένο ή στριμμένο, σαν μια αλυσίδα (στριμμένη αλυσίδα). (Συγκρίνετε αυτό με σταφυλόκοκκους, που χωρίζουν κατά μήκος πολλαπλών αξόνων και παράγουν σταφύλια που μοιάζουν με συστάδες κυττάρων). Οι περισσότεροι είναι οξειδάση - αρνητικοί και καταλάση - αρνητικοί, και πολλοί είναι προαιρετικά αναερόβια.

Το 1984, πολλά βακτηρίδια που προηγουμένως θεωρούσαν Streptococcus, διαχωρίστηκαν στα γένη Enterococcus και Lactococcus. Σήμερα, πάνω από 50 είδη αναγνωρίζονται σε αυτό το γένος. Αυτό το γένος έχει βρεθεί ότι είναι μέρος του σιελογόνου μικροβίου.

Εκτός από τη στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα, ορισμένα είδη του Streptococcus είναι υπεύθυνα για πολλές περιπτώσεις ροζ ματιών, μηνιγγίτιδα, βακτηριακή πνευμονία, ενδοκαρδίτιδα, ερυσίπελας και νεκρωτική γαστρεντερίτιδα (βακτηριακές λοιμώξεις που «τρώνε τη σάρκα»). Ωστόσο, πολλά στρεπτοκοκκικά είδη δεν είναι παθογόνα και αποτελούν μέρος της συνηθισμένης ανθρώπινης μικροβιοτότητας του στόματος, του δέρματος, του εντέρου και της ανώτερης αναπνευστικής οδού. Επιπλέον, οι στρεπτόκοκκοι είναι απαραίτητο συστατικό για την παραγωγή τυριού Emmentaler.

Τα είδη του *Streptococcus* ταξινομούνται με βάση τις αιμολυτικές τους ιδιότητες. Τα άλφα-αιμολυτικά είδη προκαλούν οξείδωση του σιδήρου σε μόρια αιμοσφαιρίνης εντός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, δίνοντάς του ένα πράσινο χρώμα στο άγαρ αίματος. Τα βήτα-αιμολυτικά είδη προκαλούν πλήρη ρήξη των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Στο άγαρ αίματος, αυτό εμφανίζεται ως ευρείες περιοχές χωρίς τα κύτταρα του αίματος που περιβάλλουν τις βακτηριακές αποικίες. Τα γάμα-αιμολυτικά είδη δεν προκαλούν αιμόλυση.

Στο ιατρικό περιβάλλον, οι σημαντικότερες ομάδες είναι οι άλφα-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι *S. pneumoniae* και *Streptococcus viridans* και οι βήτα-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι των ομάδων Α και Β του Lancefield.

Όταν υπάρχει άλφα αιμόλυση (α-αιμόλυση), το άγαρ κάτω από την αποικία είναι σκοτεινό και πρασινωπό. Ο *Streptococcus pneumoniae* και μια ομάδα στρεπτόκοκκων (*Streptococcus viridans* ή *viridans streptococci*) που παρουσιάζουν άλφα αιμόλυση. Αυτό καλείται μερικές φορές πράσινη αιμόλυση λόγω της αλλαγής χρώματος στο άγαρ. Άλλοι συνώνυμοι όροι είναι η ελλειπής αιμόλυση και η μερική αιμόλυση. Η αιμόλυση άλφα προκαλείται από το υπεροξειδίο του υδρογόνου, που παράγεται από το βακτήριο, την οξειδωτική αιμοσφαιρίνη σε πράσινο biliverdin .

Το *S. pneumoniae* (μερικές φορές ονομάζεται πνευμονόκοκκος) είναι η κύρια αιτία βακτηριακής πνευμονίας και περιστασιακή αιτιολογία της μέσης ωτίτιδας, ιγμορίτιδας, μηνιγγίτιδας και περιτονίτιδας. Η φλεγμονή θεωρείται ότι είναι η κύρια αιτία για τον τρόπο που οι πνευμονόκοκκοι προκαλούν ασθένεια, εξ ου και η τάση των διαγνώσεων που σχετίζονται με αυτές να εμπλέκουν φλεγμονή. [Antunes, Visca, Towner (2014)]

## **Proteus Mirabilis**

Ο *Proteus mirabilis* είναι ένα Gram-αρνητικό, προαιρετικά αναερόβιο βακτήριο, σε σχήμα ραβδίου. Δείχνει την κινητικότητα και τη δραστηριότητα ουρεάσης. Ο *P. mirabilis* προκαλεί το 90% όλων των λοιμώξεων από τον *Proteus* στους ανθρώπους. Διανέμεται ευρέως στο έδαφος και στο νερό.

Ο *P. mirabilis* είναι γενικά ευαίσθητος στα αντιβιοτικά εκτός από την τετρακυκλίνη και την νιτροφουραντοΐνη, αλλά 10-20% των *P. mirabilis* στελέχη είναι επίσης ανθεκτικά σε πρώτης γενιάς κεφαλοσπορίνες και αμπικιλλίνη.

## **Staphylococcus Pneumoniae**

Ο *Streptococcus pneumoniae* ή ο πνευμονόκοκκος είναι Gram θετικός, άλφα-αιμολυτικός (υπό αερόβιες συνθήκες) ή βήτα-αιμολυτικός (υπό αναερόβιες συνθήκες), προαιρετικό αναερόβιο μέλος του γένους *Streptococcus*. Ως ένα σημαντικό ανθρώπινο παθογόνο βακτήριο, ο *S. pneumoniae* αναγνωρίστηκε ως κύρια αιτία πνευμονίας στα τέλη του 19ου αιώνα και αποτελεί το αντικείμενο πολλών μελετών για την χημική ανοσία.

Ο *S. pneumoniae* κατοικεί ασυμπτωματικά σε υγιείς φορείς που συνήθως αποικίζουν την αναπνευστική οδό, τους ιγμούς και τη ρινική κοιλότητα. Ωστόσο, σε ευπαθή άτομα με ασθενέστερο ανοσοποιητικό σύστημα, όπως οι ηλικιωμένοι και τα μικρά παιδιά, το βακτήριο μπορεί να γίνει παθογόνο και να εξαπλωθεί σε άλλες περιοχές για να προκαλέσει ασθένεια. Μπορεί να είναι αιτία νεογνικών λοιμώξεων.

Ο *S. pneumoniae* είναι η κύρια αιτία της κοινωφελούς πνευμονίας και της μηνιγγίτιδας στα παιδιά και τους ηλικιωμένους και της σηψαιμίας σε εκείνους που έχουν μολυνθεί από τον ιό HIV. Ο οργανισμός προκαλεί επίσης πολλούς τύπους πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων εκτός της πνευμονίας. Αυτές οι διεισδυτικές πνευμονιοκοκκικές ασθένειες περιλαμβάνουν βρογχίτιδα, ρινίτιδα, οξεία ιγμορίτιδα,

μέση ωτίτιδα, επιπεφυκίτιδα, μηνιγγίτιδα, σηψαιμία, οστεομυελίτιδα, σηπτική αρθρίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, περιτονίτιδα, περικαρδίτιδα, κυτταρίτιδα και απόστημα του εγκεφάλου.

Ο *S. pneumoniae* μπορεί να διαφοροποιηθεί από τους στρεπτόκοκκους *viridans*, μερικοί από τους οποίους είναι επίσης άλφα-αιμολυτικοί, χρησιμοποιώντας ένα τεστ οπτοκινών, καθώς ο *S. pneumoniae* είναι ευαίσθητος σε οπτοκίνη. Ο *S. pneumoniae* μπορεί επίσης να διακριθεί με βάση την ευαισθησία του προς τη λύση με χολή, την αποκαλούμενη "δοκιμή διαλυτότητας της χολής". Τα εγκλωβισμένα, Gram-θετικά κοκκοειδή βακτηρίδια έχουν μια χαρακτηριστική μορφολογία σε χρώση Gram, διπλόκοκκα σε σχήμα lancet.

Ο *S. pneumoniae* είναι μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας της ανώτερης αναπνευστικής οδού. Όπως συμβαίνει με πολλές φυσικές χλωρίδες, μπορεί να γίνει παθογόνο υπό τις κατάλληλες συνθήκες, συνήθως όταν καταστέλλεται το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή. Όταν ο *S. pneumoniae* αποικίζει τους αερόσακους των πνευμόνων, το σώμα αποκρίνεται με την τόνωση της φλεγμονώδους απόκρισης που προκαλεί το πλάσμα, το αίμα και τα λευκά αιμοσφαίρια για να γεμίσουν τις κυψελίδες. Αυτή η κατάσταση ονομάζεται πνευμονία. Είναι ευαίσθητο στην κλινδαμυκίνη.

Η διάγνωση γίνεται γενικά με βάση την κλινική υποψία μαζί με μια θετική καλλιέργεια από ένα δείγμα από σχεδόν οποιοδήποτε μέρος του σώματος. Ο *S. pneumoniae* είναι, γενικά, ευαίσθητος στην οπτοκίνη, αν και έχει παρατηρηθεί αντίσταση στην οπτοκίνη. [O'hara, Brenner, Miller (2000)]

### **Staphylococcus Hominis**

Ο *Staphylococcus hominis* είναι ένα αρνητικό μέλος του βακτηριακού γένους *Staphylococcus*, που αποτελείται από θετικά κατά Gram, σφαιρικά κύτταρα σε

συστάδες. Εμφανίζεται πολύ συχνά ως αβλαβές commensal για το ανθρώπινο και ζωικό δέρμα και είναι γνωστό για την παραγωγή θειοαλκοόλης ενώσης που συμβάλλουν στην οσμή του σώματος. Όπως πολλοί άλλοι σταφυλόκοκκοι αρνητικοί στην κοαγκουλάση, ο *S. hominis* μπορεί μερικές φορές να προκαλέσει λοίμωξη σε ασθενείς των οποίων το ανοσοποιητικό σύστημα υποβαθμίζεται, για παράδειγμα με χημειοθεραπεία ή προδιάθεση για ασθένεια.

Οι αποικίες του *S. hominis* είναι μικρές, συνήθως 1-2 mm σε διάμετρο μετά από επώαση 24 ωρών στους 35 ° C, και λευκό ή μαύρο σε χρώμα. Περιστασιακά, τα στελέχη είναι ανθεκτικά στη νεονοβιοκίνη και μπορεί να συγχέονται με άλλα ανθεκτικά είδη (π.χ. *S. saprophyticus*).

Είναι ένα από τα δύο μόνο είδη *Staphylococcus* που παρουσιάζουν ευαισθησία στην δεσφερριοξαμίνη, ενώ το άλλο είναι το *S. epidermidis*. Σε αντίθεση με τον *S. epidermidis*, ο *S. hominis* παράγει οξύ από τρεαλόζη, έτσι ώστε οι δύο δοκιμές να χρησιμεύσουν για την ταυτοποίηση του είδους.

Πολυάριθμοι σταφυλόκοκκοι αρνητικοί στην κοαγκουλάση εμφανίζονται συνήθως στο δέρμα του ανθρώπου. Από αυτά τα είδη, το *S. epidermidis* και το *S. hominis* είναι τα πιο άφθονα. Ενώ το *S. epidermidis* τείνει να αποικίσει το ανώτερο τμήμα του σώματος, ο *S. hominis* τείνει να αποικίσει σε περιοχές με πολυάριθμους αδρενείς αδένες, όπως οι άξονες και η ηβική περιοχή. Σε μια συγκεκριμένη μελέτη, ο *S. hominis* υπολογίστηκε ότι αντιπροσωπεύει το 22% των συνολικών σταφυλοκοκκικών ειδών που ανακτώνται από τα άτομα, δεύτερο σε *S. epidermidis* στο 46%. Ο *S. hominis* είναι το κυρίαρχο είδος στο κεφάλι, στους άξονες, στους βραχίονες και στα πόδια. Ο *S. hominis*, καθώς και τα περισσότερα άλλα σταφυλοκοκκικά είδη που είναι κοινά στο ανθρώπινο δέρμα, είναι ικανά να παράγουν αερόβια οξύ από γλυκόζη, φρουκτόζη, σακχαρόζη, τρεαλόζη και γλυκερόλη. Μερικά

στελέχη ήταν επίσης ικανά να παράγουν οξύ από ταρνόζη, λακτόζη, γαλακτόζη, μελεξιτόζη, μαννιτόλη και μαννόζη. Τα περισσότερα στελέχη αποικίζονται στο δέρμα για σχετικά μικρές χρονικές περιόδους σε σύγκριση με άλλα είδη *Staphylococcus*. Κατά μέσο όρο, παραμένουν στο δέρμα μόνο για αρκετές εβδομάδες ή μήνες. Το κυτταρικό τοίχωμα περιέχει μικρές ποσότητες τειχοϊκού οξέος και γλουταμικού οξέος. Το τειχοϊκό οξύ κυτταρικού τοιχώματος περιέχει γλυκερόλη και γλυκοζαμίνη. Στον *S. Hominis* τα κύτταρα είναι θετικά κατά Gram κοκκία, συνήθως διαμέτρου 1,2 έως 1,4  $\mu\text{m}$ . Εμφανίζονται κανονικά σε τετράδες και μερικές φορές σε ζεύγη.

Με βάση συνολικά 240 στελέχη, όλα ήταν ανθεκτικά στη λυσοζύμη, μερικά ήταν ελαφρώς ανθεκτικά στη λυσοσταφυίνη, 77% ήταν ευαίσθητα σε πενικιλίνη G, 97% σε στρεπτομυκίνη, 93% σε ερυθρομυκίνη, 64% σε τετρακυκλίνη και 99% σε νεονοβιοκίνη.

Ανθεκτικά σε πολλαπλά φάρμακα στελέχη του *s. hominis* έχουν απομονωθεί από το αίμα και τις καλλιέργειες τραύματος στους ανθρώπους.

Όταν αναπτύσσονται σε καλλιέργειες άγαρ, οι αποικίες είναι συνήθως κυκλικές, με διάμετρο 4,0 έως 4,5 mm. Οι αποικίες με άγαρ συνήθως έχουν ευρείες άκρες και υπερυψωμένο κέντρο. Είναι συνήθως λείες με θαμπές επιφάνειες και είναι κίτρινο-πορτοκαλί χρωματισμένες στο κέντρο των αδιάφανων αποικιών. Αυτά αναπτύσσονται τόσο σε αερόβιες και αναερόβιες συνθήκες, αλλά τείνουν να αυξάνονται σημαντικά λιγότερο στην τελευταία. Οι βέλτιστες συγκεντρώσεις NaCl της καλλιέργειας άγαρ για την ανάπτυξη του *S. hominis* φαίνεται να είναι περίπου 7,5% και μια συγκέντρωση άλατος 15% έδωσε κακή ανάπτυξη χωρίς καθόλου ανάπτυξη. Η βέλτιστη θερμοκρασία στην περιοχή ανάπτυξης ήταν περίπου 28 έως 40 ° C, αλλά παρατηρείται ακόμη καλή ανάπτυξη στους 45 ° C, ενώ δεν παρατηρείται αύξηση στους 15 ° C. Ο *S. Hominis* μπορεί να διαφοροποιηθεί από τους

σταφυλόκοκκους με τη μορφολογία αποικιών και τα πρότυπα χρωματισμού, την κυρίαρχη διάταξη των τετραδικών κυττάρων, την κακή ανάπτυξη του θειογλυκολικού οξέος, τη χαμηλή ανοχή του NaCl και το πρότυπο αντίδρασης των υδατανθράκων.

Κάθε είδος είναι επίσης σημαντικά διαφορετικό σε σύνθεση κυτταρικού τοιχώματος, διαμόρφωση γαλακτικού οξέος, άκρα θερμοκρασίας ανάπτυξης, δραστικότητα κοαγκουλάσης, παραγωγή αιμόλυσης ακετυλομεθυλοκαρβινόλης, αναγωγή νιτρικών και φωσφατάση και βακτηριολυτικές δραστικότητες. Ομοιότητες στις ιδιότητες αυτές μεταξύ του *S. hominis* και αρκετών άλλων ειδών υποδηλώνουν στενή σχέση μεταξύ του *S. hominis* και του *S. epidermidis*, του *S. haemolyticus* και του *S. warneri*.

Ο *S. hominis* απαντάται συνήθως στο ανθρώπινο δέρμα και είναι συνήθως αβλαβές, αλλά μερικές φορές μπορεί να προκαλέσει λοιμώξεις σε άτομα με ασυνήθιστα ασθενές ανοσοποιητικό σύστημα. Τα περισσότερα, αν όχι όλα, στελέχη είναι ευαίσθητα σε πενικιλίνη, ερυθρομυκίνη και νεονοβιοκίνη, αλλά ένα αποκλίνον στέλεχος απομονώθηκε μεταξύ 1989 και 1996. Επιπλέον, τα 26 απομονωμένα στελέχη αυτού του νέου υποείδους είναι ανθεκτικά στο ναλιδιξικό οξύ, πενικιλίνη G, οξακιλλίνη, καναμυκίνη και στρεπτομυκίνη. Ήταν επίσης κάπως ανθεκτικές στη μεθικιλίνη και τη γενταμικίνη, και τα περισσότερα στελέχη ήταν ανθεκτικά στην ερυθρομυκίνη, κλινδαμυκίνη, χλωραμφενικόλη, τριμεθοπρίμη / σουλφαμεθοξαζόλη και σιπροφλοξασίνη. Επιπλέον, ο *S. hominis* ευρέθη συνήθως απομονωμένος από το ανθρώπινο δέρμα, αλλά από το 1998 δεν έχει αναφερθεί απομόνωση SHN από το ανθρώπινο δέρμα.

Το SHN είναι τόσο παρόμοιο με το αρχικό *S. hominis*, που τώρα ονομάζεται *S. hominis subsp. hominis*, ότι το 2010, ένα σύστημα MicroScan που χρησιμοποίησαν κλινικά εργαστήρια μικροβιολογίας, αναγνώρισε 7 από 31 καλλιέργειες *S. hominis*



novobioceticus ως *S. hominis hominis*. Η σχέση μεταξύ των δύο ήταν άγνωστη, αλλά τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά προϊόντα απομόνωσης του *S. hominis* ανήκαν μόνο στο SHN.

Τα στελέχη SHN φαίνεται να έχουν παχιά κυτταρικά τοιχώματα, τα οποία μπορεί να οφείλονται σε ένα γενετικό υπόβαθρο που επιτρέπει επίσης αντοχή στη βανκομυκίνη. Τα πυκνά κυτταρικά τοιχώματα υπάρχουν σε υποείδη με και χωρίς αντοχή στη βανκομυκίνη, που υποδηλώνει ότι αυτό το υποείδος δεν προέρχεται από την απόκτηση γονιδίων αντίστασης. [Ryan, Ray (2004)]

### **Morganella Morganii**

Το *Morganella morganii* είναι ένα είδος Gram-αρνητικών βακτηριδίων. Έχει μια συναισθηματική σχέση εντός των εντερικών οδών ανθρώπων, θηλαστικών και ερπετών ως φυσιολογική χλωρίδα. Αν και το *M. morganii* έχει ευρεία κατανομή, θεωρείται ασυνήθιστη αιτία λοίμωξης που έχει αποκτηθεί από την κοινότητα και απαντάται πιο συχνά σε μετεγχειρητικές και άλλες νοσοκομειακές λοιμώξεις όπως λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος.

Η *M. Morganii* αναπτύσσεται σε άγαρ αίματος. Είναι προαιρετικά αναερόβια και οξειδάση - αρνητική. Οι αποικίες του εμφανίζονται υπόλευκες και αδιαφανείς στο χρώμα, όταν καλλιεργούνται σε πλάκες άγαρ. Τα κύτταρα *M. Morganii* είναι ευθείες ράβδοι, με διάμετρο περίπου 0,6-0,7 μm και μήκος 1,0-1,7 μm. Αυτός ο οργανισμός κινείται με περιμετρικό μαστίγιο, αλλά μερικά στελέχη δεν σχηματίζουν μαστίγια στους 30 ° C.

Το *M. morganii* μπορεί να παράγει το ένζυμο καταλάση, έτσι είναι σε θέση να μετατρέψει το υπεροξείδιο του υδρογόνου σε νερό και οξυγόνο. Αυτό είναι ένα κοινό ένζυμο που βρίσκεται στους περισσότερους ζωντανούς οργανισμούς. Επιπλέον, είναι δοκιμαστικό δείγμα ινδολίου που αντιπροσωπεύει αυτόν τον οργανισμό και μπορεί να

διασπάσει την τρυπτοφάνη σε ινδόλη, πυροσταφυλικό και αμμωνία. Το κόκκινο μεθύλιο ελέγχεται θετικά σε *M.morganii*, ένα χρώμα δείκτη που γίνεται κόκκινο σε όξινα διαλύματα. Αν και ένα σπάνιο ανθρώπινο παθογόνο, το *M. Morganii* έχει αναφερθεί ως αιτία λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, νοσοκομειακές λοιμώξεις από χειρουργικές πληγές, περιτονίτιδα, λοίμωξη του κεντρικού νευρικού συστήματος, ενδοφθαλμίτιδα, πνευμονία, χοριοαμμωνιτιδα, νεογνική σήψη, πυρομυοσίτιδα, νεκρωτική γαστρεντερίτιδα και αρθρίτιδα. Έχουν περιγραφεί πολυάριθμα περιστατικά νοσοκομειακής μόλυνσης, συνήθως ως μεταχειρουργικές λοιμώξεις τραύματος ή μολύνσεις ουροφόρων οδών. Οι ασθενείς, στους οποίους αναπτύσσεται βακτηριαμία είναι συνήθως ανοσοκατεσταλμένοι, διαβητικοί ή ηλικιωμένοι ή έχουν τουλάχιστον μία σοβαρή υποκείμενη νόσο.

Ο *M. morganii* είναι μέλος της φυλής *Proteeae*. Το *M. morganii* θεωρείται ως ένα αβλαβές ευκαιριακό παθογόνο, αλλά μερικά στελέχη φέρουν "ανθεκτικά στα αντιβιοτικά πλασμίδια" και έχουν συσχετιστεί με νοσοκομειακά κρούσματα λοιμώξεων. Αρκετές αναφορές δείχνουν, ότι το *M. morganii* προκαλεί σήψη, έκθλασμα, ενδοφθαλμίτιδα και χοριοαμμωνίτιδα, και συχνότερα λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, μολύνσεις μαλακών μορίων, σηπτική αρθρίτιδα, μηνιγγίτιδα και βακτηριαμία, συχνά με θανατηφόρες συνέπειες.

Οι πολυμικροβιακές λοιμώξεις προκαλούνται άφθονα από αυτό το μικρόβιο, το οποίο επιδεινώνει επιπλέον το δέρμα, τους μαλακούς ιστούς και τον ουρογεννητικό σωλήνα. Αυτά μπορούν να θεραπευθούν με τη χρήση των αντιβιοτικών. [Kloobs, Schleifer (1975)]

## 1.1 ΑΙΜΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ

Από όλους τους ασθενείς λαμβάνονται αιμοκαλλιέργειες, σε κατάλληλους θρεπτικούς ζωμούς για την απομόνωση αερόβιων, αναερόβιων βακτηρίων και μυκήτων. Οι αιμοκαλλιέργειες επωάζονται στο αυτοματοποιημένο σύστημα ( Bactec 9050 BestonDickinson, USA ) επί 7 ημέρες με εξαίρεση την αναζήτηση απαιτητικών μικροβίων και μυκήτων, οπότε η επώαση παρατείνεται ανάλογα. Οι φιάλες των αιμοκαλλιεργείων που χρησιμοποιούνται για κάθε ασθενή είναι δύο. Η μία έχει χρώμα πράσινο και λέγεται BactecPlusAerobic/F, η οποία είναι για την αναζήτηση αερόβιων μικροβίων. Η άλλη έχει χρώμα πορτοκαλί και λέγεται BactecPlusAnaerobic/F, η οποία είναι για την αναζήτηση αναερόβιων μικροβίων καθώς και για μύκητες αντιστοίχως. Το συγκεκριμένο πρωτόκολλο απαιτεί πλήρωση της κάθε φιάλης αιμοκαλλιέργειας με 8-10 ml αίμα.

Από τις θετικές φιάλες αιμοκαλλιεργείων λαμβάνεται με αποστειρωμένη σύριγγα κι έπειτα από απολύμανση του πώματος της φιάλης μικρή ποσότητα, η οποία ενοφθαλμιζόταν σε αιματούχο άγαρ σε αερόβιες και αναερόβιες συνθήκες, σε σοκολατόχρωμο άγαρ σε συνθήκες 5% CO<sub>2</sub>, σε MacConcey άγαρ και σε Sabouraud άγαρ και στη συνέχεια τα τρυβλία επωάζονται στον κλίβανο στους 37°C για 24 έως 48 ώρες. Οι θετικές αιμοκαλλιέργειες ελέγχονται άμεσα με χρώση Gram για την παρουσία μικροοργανισμών. Μετά την ανάπτυξη του μικροοργανισμού στα στερεά θρεπτικά υλικά, ακολουθεί ταυτοποίηση και έλεγχος ευαισθησίας. Η ταυτοποίηση των μικροβίων πραγματοποιείται με την εξέταση της μορφολογίας των αποικιών, τη χρώση Gram και με τα βιοχημικά τεστ που εκτελούνται με το αυτοματοποιημένο σύστημα VITEK II. Η βακτηριαμία ορίζεται ως εξής : ανάπτυξη ενός βακτηρίου με γνωστή λοιμογόνο δύναμη και ικανότητα ανάπτυξης λοίμωξης σε μια αιμοκαλλιέργεια ενώ για τα

είδη πηκτάσης αρνητικών σταφυλοκόκκων, διφθεροειδή, βακίλλων και μικροκόκκων απαιτούνται τουλάχιστον 2 θετικές αιμοκαλλιέργειες. Όταν δεν παρατηρείται ανάπτυξη βακτηρίων στις φιάλες αιμοκαλλιιεργειών από το σύστημα Bactec μετά από 7 ημέρες επώασης, το αποτέλεσμα της αιμοκαλλιέργειας θεωρείται αρνητικό και τις αποβάλλει το ίδιο το σύστημα Bactec ως αρνητικές.

Αν από τη φιάλη της αιμοκαλλιέργειας απομονωθούν είδη *Corynebacterium*, είδη *Bacillus*, άλλα εκτός από *anthracis* ή *cereus*, διφθεροειδή, *Propionibacterium* και πράσινίζοντες στρεπτόκοκκοι, το δείγμα θεωρείται επιμολυσμένο. Τέλος αν οι αρνητικοί σταφυλόκοκκοι αναπτύσσονται μόνο σε ένα σετ αιμοκαλλιιεργειών, το δείγμα θεωρείται πάλι επιμολυσμένο. [Τσεπάνης (2014)]

## **1.1 ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΣΤΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ**

### **1.1.1 Η ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ ΩΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

Η προκαλσιτονίνη ( PCT ) αποτελεί ένα πρόδρομο πεπτίδιο της καλσιτονίνης που απελευθερώνεται από τα παρεγχυματικά κύτταρα ως απάντηση στις βακτηριακές τοξίνες με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα στον ορό σε ασθενείς με βακτηριακές λοιμώξεις. Αντίθετα, τα επίπεδά της έχει βρεθεί ότι ελαττώνονται σε ιογενείς λοιμώξεις. Η διπλή λειτουργία της προκαλσιτονίνης ως πρόδρομο πεπτίδιο της ορμόνης καλσιτονίνη και ως κυτταροκίνη – διαμεσολαβητής, η οποία αυξάνεται σε συστηματικές βακτηριακές λοιμώξεις μαζί με άλλες κυτταροκίνες, οδήγησε στο χαρακτηρισμό της ως « ορμονοκίνη ».

Η προκαλσιτονίνη εμφανίζει μια πρόωμη αύξηση κατά τη λοίμωξη και μια ταχεία ελάττωση, όταν η λοίμωξη ελέγχεται από το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς με την παράλληλη υποστήριξη αντιβιοτικής θεραπείας. Η προκαλσιτονίνη εμφανίζει συσχέτιση με την έκταση και τη σοβαρότητα της λοίμωξης κι έχει προγνωστική αξία, καθώς η πορεία της κατά τη λοίμωξη προβλέπει τον κίνδυνο θνητότητας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με λοιμώξεις και σε ασθενείς με πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα. Επιπρόσθετα, η παραγωγή της προκαλσιτονίνης, σε αντίθεση με άλλους βιοδείκτες, συμπεριλαμβανομένης της C – αντιδρώσας πρωτεΐνης ( CRP ), δε φαίνεται να ελαττώνεται σημαντικά με τη χρήση στεροειδών και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βασιζόμενης στα επίπεδα προκαλσιτονίνης, λήψης κλινικών αποφάσεων σχετικά με τη χορήγηση αντιβιοτικών έχει αποδειχθεί σε 14 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, οι οποίες διεξήχθησαν σε διαφορετικές κλινικές καταστάσεις και περιελάμβαναν λοιμώξεις ποικίλλουσας βαρύτητας. Ένας διαγνωστικός αλγόριθμος έχει προταθεί από τους Schuetz et al, σχετικά με την καθοδήγηση της θεραπείας σε διαφορετικές κλινικές καταστάσεις και με διαφορετικά όρια προκαλσιτονίνης. Στον αλγόριθμο αυτόν οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε 3 ομάδες κινδύνου :

- a) Ασθενείς χαμηλού κινδύνου, με μη πνευμονικές λοιμώξεις αναπνευστικού.
- b) Ασθενείς μέτριου κινδύνου, με πνευμονικές λοιμώξεις στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και σε νοσηλευόμενους ασθενείς.
- c) Ασθενείς υψηλού κινδύνου, σε ασθενείς με σήψη, οι οποίοι χρήζουν εισαγωγής στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

Σε ασθενείς της **ομάδας α**, η έναρξη ή η συνέχιση αντιβιοτικής αγωγής αποθαρρύνεται ισχυρά ή αποθαρρύνεται, όταν τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης είναι  $<0.1 \mu\text{g/l}$  και  $<0.25 \mu\text{g/l}$  αντίστοιχα. Σε επίπεδα προκαλσιτονίνης  $>0.25 \mu\text{g/l}$  και  $>0.5 \mu\text{g/l}$ , η χορήγηση αντιβιοτικών ενθαρρύνεται και ενθαρρύνεται ισχυρά αντίστοιχα. Για ασθενείς της **ομάδας β**, οι συστάσεις του αλγορίθμου είναι ίδιες με τις αντίστοιχες της ομάδας α. Στην **ομάδα γ**, συνιστάται η εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία για όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτως των επιπέδων προκαλσιτονίνης του ορού. (Πίνακας 2)

PCT ( $\mu\text{g/l}$ )	ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ		
	ΟΜΑΔΑ Α	ΟΜΑΔΑ Β	ΟΜΑΔΑ Γ
$<0.1$	Αποθαρρύνεται ισχυρά	Αποθαρρύνεται ισχυρά	Συνιστάται η χρήση εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής
$<0.25$	Αποθαρρύνεται	Αποθαρρύνεται	
$>0.25$	Ενθαρρύνεται	Ενθαρρύνεται	
$>0.5$	Ενθαρρύνεται ισχυρά	Ενθαρρύνεται ισχυρά	

**Πίνακας 2.Επίπεδα προκαλσιτονίνης για την καθοδήγηση της αντιβιοτικής θεραπείας σε διαφορετικές κλινικές καταστάσεις**

Μια προηγηθείσα μετα – ανάλυση και συστηματική ανασκόπηση της προκαλσιτονίνης ως βιοδείκτης βακτηριαιμίας σε φυσιολογικούς ενήλικους πληθυσμούς από τους Simon et al, έδειξε παρόμοια ευαισθησία και ειδικότητα σε σύγκριση με την παρούσα μελέτη και επομένως η σύγκριση των δύο μετα –

αναλύσεων δεν παρέχει στοιχεία που να αποδεικνύουν την γήρανση της ανοσίας για την προκαλσιτονίνη σε πληθυσμούς ηλικιωμένων.

Συνοψίζοντας, το τεστ προκαλσιτονίνης, ως βιοδείκτης βακτηριακής λοίμωξης, δε φαίνεται να έχει υποδεέστερη αξία σε πληθυσμούς ηλικιωμένων, μπορεί να φανεί χρήσιμο στον αποκλεισμό της σήψης σε πληθυσμούς με χαμηλό επιπολασμό αυτής, αλλά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται σε συνδυασμό με τα κλινικά ευρήματα. [Ανευλαβής, Καλτσάς, Μπούρος (2014)]

### **1.1.1 Η ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ**

Η προκαλσιτονίνη είναι ένα προπεπτίδιο της καλσιτονίνης, μοριακού βάρους 13 kDa. Όπως είναι γνωστό, η καλσιτονίνη είναι η υπεύθυνη για την ομοιοστασία του ασβεστίου ορμόνη και παράγεται από τα κύτταρα C του θυρεοειδούς αδένου, όπου η προκαλσιτονίνη διασπάται σε καλσιτονίνη, κατακαλσίνη και ένα πρωτεϊνικό κατάλοιπο. Σε υγιή άτομα, τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης στο αίμα είναι  $<0.1 \mu\text{g/l}$ . Σε βακτηριακές καθώς και σε μυκητιασικές λοιμώξεις, οι τιμές της προκαλσιτονίνης ανευρίσκονται αυξημένες σε άλλοτε άλλο βαθμό, εξαρτώμενες από τη σοβαρότητα της λοίμωξης. Έτσι, σε σηπτικούς ασθενείς, τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης μπορεί να αυξηθούν 5000 – 10000 φορές, ενώ τα επίπεδα της καλσιτονίνης παραμένουν μέσα στα φυσιολογικά όρια. Σε αντίθεση με το μικρό χρόνο ημίσειας ζωής της προκαλσιτονίνης είναι περίπου 24 ώρες.

Οι ενδοτοξίνες των Gram ( - ) βακτηρίων διεγείρουν την απελευθέρωση της προκαλσιτονίνης στον ορό. Η αύξηση της προκαλσιτονίνης ανιχνεύεται ήδη εντός δύο ωρών μετά από την ενδοτοξιναιμία ή τη βακτηριαιμία και φθάνει στο μέγιστο σε 6 – 12 ώρες. Σε λοιμώξεις που δεν προκαλούν την εμφάνιση

του συνδρόμου της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης, η προκαλσιτονίνη του ορού κατά κανόνα παραμένει σε σχετικά χαμηλά επίπεδα. Αντιθέτως, σε λοιμώξεις που συνοδεύονται από το σύνδρομο της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης η προκαλσιτονίνη είναι πολύ αυξημένη.

Στις περιπτώσεις του συνδρόμου της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης που οφείλεται σε σοβαρές και επικίνδυνες λοιμώξεις, όπως συμβαίνει στη σοβαρή σήψη ή στο σηπτικό shock, τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης του ορού είναι ιδιαιτέρως αυξημένα, σε αντίθεση με τις αντίστοιχες περιπτώσεις που δεν οφείλονται σε λοίμωξη, όπου τα επίπεδά της είναι χαμηλά.

Η προκαλσιτονίνη έχει τη μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα για την επισημάνση των ασθενών με σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης που οφείλεται σε σήψη. Η διάκριση μεταξύ λοιμωδών και μη λοιμωδών αιτιών του συνδρόμου της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης φαίνεται να επιτυγχάνεται σε ένα σοβαρό ποσοστό με τη βοήθεια και της προκαλσιτονίνης, η οποία συνεπώς είναι ιδιαίτερα χρήσιμη και κρίσιμη για την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής. Έτσι, εκτός από την πρόωγη διάγνωση, η προκαλσιτονίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τον καθημερινό έλεγχο της εξέλιξης και γενικά της πορείας της λοίμωξης, καθώς και για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αντιμικροβιακής θεραπείας. Με άλλα λόγια, η προκαλσιτονίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός αλλά και ως αξιόλογος θεραπευτικός δείκτης, υπό την έννοια ότι είναι σε θέση να δώσει απάντηση στο κρίσιμο ερώτημα εάν η επιλεγθείσα αντιβιοτική αγωγή ήταν η ενδεδειγμένη, κρινόμενη από το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Συνεπώς, η παρακολούθηση της τιμής της έχει, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, εξαιρετική προγνωστική αξία.



Ένας σημαντικός αριθμός μελετών επιβεβαιώνουν ότι η προκαλσιτονίνη είναι δείκτης σοβαρών λοιμώξεων και σηψαιμίας. Ασθενείς με επίπεδα προκαλσιτονίνης  $<0.5 \mu\text{g/l}$  είναι απίθανο να έχουν σοβαρή σήψη ή σηπτικό shock, ενώ επίπεδα  $>2 \mu\text{g/l}$  απαντώνται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για σηψαιμία ή σηπτικό shock. Επίπεδα προκαλσιτονίνης  $> 10 \mu\text{g/l}$  απαντώνται σε ασθενείς που έχουν οργανική ανεπάρκεια σε όργανο απομακρυσμένο από την εστία της λοίμωξης.

Η μέτρηση της προκαλσιτονίνης στον ορό μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της σοβαρότητας της λοίμωξης ή της σηψαιμίας και γενικά σχετίζεται καλά με το βαθμό και τη σοβαρότητα της σήψης. Υψηλές τιμές προκαλσιτονίνης περιγράφηκαν για πρώτη φορά από τους Assicot et al σε παιδιά με σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις και οι ερευνητές αυτοί πρότειναν την προκαλσιτονίνη ως ειδικό δείκτη για βακτηριακές λοιμώξεις. Μέχρι στιγμής αυτό δεν είναι πλήρως αποδεκτό, αν και η πλειονότητα των ερευνητών δέχεται ότι η προκαλσιτονίνη μπορεί να βοηθήσει στη διάκριση μεταξύ βακτηριακών και ιογενών λοιμώξεων. Σε μια μελέτη, παιδιά με βακτηριακή μηνιγγίτιδα είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές προκαλσιτονίνης συγκριτικά με εκείνα που έπασχαν από ιογενή μηνιγγίτιδα. Σε ασθενείς με νεκρωτική παγκρεατίτιδα, η προκαλσιτονίνη ήταν καλύτερος δείκτης επιλοίμωξης της παγκρεατικής νέκρωσης συγκριτικά με τη CRP, με θετική προγνωστική αξία σχεδόν ίση με τη βιοψία των παγκρεατικών νεκρωμάτων δια λεπτής βελόνης.

Εκτός από τις ενδοτοξίνες, η παραγωγή προκαλσιτονίνης επάγεται και από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που απελευθερώνονται σε έναν τραυματισμό, σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις, σε σοβαρά εγκαύματα ή σε καρδιακά επεισόδια και μάλιστα σε βαθμό που σχετίζεται με τη βαρύτητα της

ιστικής καταστροφής. Στις περιπτώσεις σοβαρών τραυματισμών, τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης φθάνουν στα μέγιστα επίπεδα στις 3 πρώτες ημέρες και στη συνέχεια υποχωρούν. Τα αρχικώς αυξημένα επίπεδα της προκαλσιτονίνης σε πολυτραυματίες καταδεικνύουν τον κίνδυνο εμφάνισης σηπτικών επιπλοκών και πολυοργανικής ανεπάρκειας. Το ίδιο ισχύει και για ασθενείς μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλιά. Ακόμη, ασθενείς που εμφάνιζαν επίπεδα προκαλσιτονίνης  $>5\mu\text{g/l}$  μετά από by-pass είχαν μεγαλύτερη θνησιμότητα εντός του νοσοκομείου.

Η μέτρηση της προκαλσιτονίνης φέρεται να είναι χρήσιμη - μαζί με τη δοκιμασία της ναπροξένης - στη διερεύνηση του παρατεινόμενου πυρετού άγνωστης αιτιολογίας, όσον αφορά στην ύπαρξη βακτηριακής λοίμωξης.

Συμπερασματικά, ένας ιδανικός δείκτης για τις βακτηριακές λοιμώξεις θα ήταν αυτός που θα επέτρεπε την πρόωπη διάγνωση, θα παρείχε πληροφορίες για την πρόγνωση και την έκβαση της νόσου και θα διευκόλυνε στην επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής. Η προκαλσιτονίνη, συγκρινόμενη με άλλους συνηθέστερα χρησιμοποιούμενους δείκτες, φαίνεται ότι εκπληρώνει καλύτερα τις παραπάνω προϋποθέσεις και γι' αυτόν το λόγο η σημερινή προτίμηση στην προκαλσιτονίνη έχει μια στερεή επιστημονική βάση, αν και μέχρι στιγμής τουλάχιστον η προκαλσιτονίνη δεν χρησιμοποιείται ως εξέταση ρουτίνας και φαίνεται ότι θα υπάρξει αρκετός δρόμος ακόμα μέχρι να αποκτήσει τη γενική αποδοχή που έχουν άλλοι διαγνωστικοί και προγνωστικοί δείκτες, όπως για παράδειγμα η CRP. [Βαλλιάνου, Κουταλάς (2008)]

### 1.1.1 Η ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ ΣΕ ΑΛΛΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ

Η χρησιμότητα της PCT ως διαγνωστικός δείκτης σε άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις έχει επίσης αξιολογηθεί από τους Becker et al. [Becker, Snider, Nylen (2008)]

Στην ελονοσία, τα επίπεδα της PCT είναι αυξημένα τόσο σε σοβαρή όσο και σε μη επιπλεγμένη ελονοσία από *Plasmodium falciparum*, αλλά δε μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση μεταξύ των δύο τύπων και συνεπώς είχε περιορισμένη χρήση στη διάγνωσή της. [Uzzan, Izri, Durand (2006)]

Η αξία της Προκαλσιτονίνης στη διάγνωση της πνευμονικής φυματίωσης έχει επίσης διερευνηθεί και φαίνεται να έχει μικρή αξία. Οι Nyamande και Lalloo διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα PCT θα μπορούσε να είναι χρήσιμα για τη διάκριση πνευμονίας της κοινότητας ( CAP ) από το *Mycobacterium tuberculosis* ( TB ) και της πνευμονίας από *Pneumocystis jirovecii* ( PJP ) σε πληθυσμό με υψηλό επιπολασμό του HIV, όπου άτυπες κλινικές εικόνες συχνά προκαλούν σύγχυση στην εμπειρική κλινική διάγνωση. Τέλος ο προσδιορισμός της προκαλσιτονίνης φαίνεται να έχει αξία στο να διακρίνει αν η φλεγμονή μετά από μεταμόσχευση οργάνου οφείλεται σε βακτηριακή λοίμωξη ή σε απόρριψη του μοσχεύματος. [Nyamande, Lallo (2006)]

### 1.4.4 CRP ΚΑΙ ΣΗΨΗ

Η διάγνωση του σηπτικού συνδρόμου στηρίζεται στην κλινική εικόνα. Εντούτοις, αναζητούνται συνεχώς ειδικοί και ευαίσθητοι δείκτες για την πρόωπη διάγνωση αλλά και την πρόγνωση των ασθενών με σήψη. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

(CRP) αποτελεί κλασικό δείκτη φλεγμονής αλλά η υψηλή ευαισθησία και η χαμηλή ειδικότητά της, καθώς επίσης οι βραδείες μεταβολές των τιμών της, δεν βοηθούν στην προσέλαση του σηπτικού ασθενή. Η Προκαλσιτονίνη (PCT) χρησιμοποιείται κυρίως στην Ευρώπη και πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι η ειδικότητα και η ευαισθησία της στην ανάδειξη της σήψης υπερέχουν των CRP, IL-6, IL-8 και TNF-α. [Riter, Andrades, Frota Junior (2003)]

Η IL-18 σε πρόσφατα δεδομένα φαίνεται να εντοπίζει πρώιμα τους σηπτικούς ασθενείς (παρόμοια με την PCT). Για το μέλλον, παράμετροι της κυτταρικής οξειδωσης, όπως η superoxide dismutase στο πλάσμα, θα αποτελούν πρώιμους δείκτες πρόγνωσης στην σήψη. [Vincent, Mendonca, Cantraine (1998)]

Υπάρχουν επίσης πολλά συστήματα υπολογισμού της βαρύτητας της νόσου και πρόβλεψης της πιθανότητας θανάτου σε σηπτικούς ασθενείς. Τα πλέον συχνά χρησιμοποιούμενα είναι:

- multisystem organ failure scoring system (MSOF)
- septic severity score (SSS) - sepsis score (SS)
- multiorgan failure scoring system (MOF)
- multiple system organ failure scoring system (MSOF)
- multiple organ dysfunction score (MODS)
- sepsis related organ failure assessment (SOFA)
- infection propability score (IPS)

Τα συστήματα SOFA και MODS βρίσκονται στην καθημερινή πρακτική των ΜΕΘ βαθμολογώντας όχι μόνο ασθενείς με σήψη αλλά και με τραύμα ή καρδιοχειρουργικούς ασθενείς. [Infection Probability Score (2003)]

Το σύστημα IPS ανακοινώθηκε το 2003 και πιθανολογεί την εμφάνιση λοίμωξης στους ασθενείς της ΜΕΘ με την λογική ότι αυτή αποτελεί το πρώτο βήμα

για την εκδήλωση σήψης και η έγκαιρη διάγνωση οδηγεί σε ορθότερες εκτιμήσεις και χειρισμούς. [Bernard, Vincent, Laterre (2001)]

#### **1.4.5 CRP ΚΑΙ Η ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ**

Τελευταία, η χρήση της προκαλσιτονίνης (PCT) έχει καθιερωθεί ως διαγνωστικός και προγνωστικός βιοδείκτης στις λοιμώξεις των παιδιών και των ενηλίκων, η χρήση της όμως σε παιδιά με τραύμα είναι πολύ περιορισμένη σύμφωνα με τα υπάρχοντα στοιχεία.

Ο σκοπός της παρούσας διατριβής είναι να μελετηθεί η προκαλσιτονίνη στον ορό του αίματος ως διαγνωστικός και προγνωστικός δείκτης σε παιδιά με τραύμα. Συγκεκριμένα ο στόχος της μελέτης είναι να διερευνηθεί εάν η προκαλσιτονίνη του ορού θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως αξιόπιστος διαγνωστικός και προγνωστικός δείκτης σε παιδιά με τραύμα και κυρίως στο διαχωρισμό μεταξύ σήψης και συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης(SIRS) στα παιδιά με τραύμα και να συγκριθεί με άλλους ευρέως χρησιμοποιούμενους βιοδείκτες όπως η CRP.

Αρχικά, έγινε εμπεριστατωμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων Pubmed. Επικεντρωθήκαμε στη χρήση μετα-ανάλυσης από πληθυσμούς ενηλίκων, εξετάζοντας την ερμηνεία και τη μεθοδολογία κάθε έρευνας και όπου ήταν δυνατόν, βρήκαμε αντίστοιχες παιδιατρικές μελέτες για να καθοριστεί, εάν τα ίδια αποτελέσματα ισχύουν και στον παιδικό πληθυσμό. Οι πιο σημαντικές ερευνητικές εργασίες αναλύθηκαν διεξοδικά. Στη μελέτη περιλήφθησαν παιδιά ηλικίας 0-18 ετών που μεταφέρθηκαν στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του SCHC (Pensylvannia, PA, USA) και για τα οποία έγινε μερική ή πλήρης ενεργοποίηση της ομάδας τραύματος και άμεση εισαγωγή στη Μονάδα Εντατικής

Θεραπείας Παίδων (ΜΕΘ). Οι μετρήσεις PCT έγιναν στους ασθενείς στις ώρες 0, 6, 12, 24 από την εισαγωγή στο νοσοκομείο και στη συνέχεια καθημερινά μέχρι την οριστική έξοδο από την ΜΕΘ ή το θάνατο.

Οι ασθενείς με τραύμα ανάλογα με την κλινική διάγνωση χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες:

- α) παιδιά με τραύμα και σήψη,
- β) παιδιά με τραύμα και σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS) και
- γ) παιδιά με τραύμα άνευ σήψης ή SIRS.

Στην παρούσα μελέτη περιελήφθησαν 90 παιδιά με τραύμα με εύρος ηλικίας από 13 μήνες μέχρι 18 έτη και μέση ηλικία τα 7 έτη. Οι περισσότεροι εκ των ασθενών ήταν άρρενες σε ποσοστό 62% (n=52). Τα αμβλέα τραύματα (86 %) κυριάρχησαν στους ασθενείς της μελέτης κυρίως από τροχαία ατυχήματα. Ο μέσος όρος στην κλίμακα σοβαρότητας των τραυματισμών (ISS) ήταν 18, ενώ η θνησιμότητα έφτασε το 11%. Ποσοστό 33% (n=29) των ασθενών πληρούσε τα κριτήρια για διάγνωση σήψης και 22% (n=20) τα κριτήρια για διάγνωση SIRS. Ο μέσος χρόνος παραμονής στη ΜΕΘ ήταν 8 ημέρες και η αναπνευστική υποστήριξη κατά μέσο όρο για 5 ημέρες.

Οι κύριες λοιμώξεις που διαγνώστηκαν ήταν πνευμονία, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και βακτηριαιμία. Σημειώθηκε παροδική αύξηση των επιπέδων PCT σε όλες τις ομάδες κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 με 48 ωρών μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Μια δεύτερη κορυφή με ακόμα υψηλότερα επίπεδα PCT, παρατηρήθηκε σε ασθενείς με τραύμα και σήψη μεταξύ των ημερών 6 και 9. Αυξημένα PCT επίπεδα μετά τις πρώτες 48 ώρες δεν παρατηρήθηκαν στην ομάδα με τραύμα και SIRS αλλά ούτε στην ομάδα με ασθενείς με τραύμα και άνευ σήψης ή

SIRS. Η μέση τιμή PCT ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα παιδιών με τραύμα και σήψη έναντι αυτής με τραύμα και SIRS και αυτής με τραύμα και χωρίς σήψη ή SIRS (6.9, 1.1, 0.4 ng αντίστοιχα,  $p < 0.05$ ). Οι ασθενείς με επίπεδα PCT του 5 ng/ml ή υψηλότερα είχαν σημαντικά αυξημένη θνησιμότητα όταν συγκρίθηκαν με ασθενείς με επίπεδα μικρότερα από 5 ng/ml ( $p < 0.05$ ). Όλοι οι ασθενείς είχαν αρχικά αυξημένα επίπεδα CRP ( $> 200$  mg/l), τα οποία διατηρήθηκαν και μετά τις 48 ώρες από την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Σημαντική μείωση στις τιμές της CRP επήλθε μετά την 7η ημέρα νοσηλείας και αργότερα από την κλινική βελτίωση του ασθενούς. Επίσης τα επίπεδα της CRP δε συσχετίστηκαν ούτε με την έναρξη της κατάλληλης θεραπείας στους ασθενείς με τραύμα και σήψη σε αντίθεση με την PCT τα επίπεδα της οποίας άρχισαν να υποχωρούν μετά τη χορήγηση αντιβιοτικών.

Στη μελέτη αυτή για πρώτη φορά διερευνήθηκε η χρησιμότητα της PCT μετατραυματικά στο βαρέως πάσχοντα παιδικό πληθυσμό και διαπιστώθηκε ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης για τη διαφοροποίηση της σήψης από το μη λοιμώδες SIRS. Η διακύμανση των επιπέδων της PCT μπορεί να χρησιμοποιηθεί ώστε να προσδιοριστεί η διάρκεια της αντιμικροβιακής θεραπείας στους συγκεκριμένους ασθενείς. [Herrera (2012)]

#### **1.4.6 ΘΕΤΙΚΗ ΑΙΜΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ**

Η σήψη παριστά γενικευμένο ερέθισμα που κινητοποιεί μια διάχυτη φλεγμονώδη αντίδραση, η οποία δεν αφήνει αλώβητο κανένα όργανο ή ιστό. Μπορεί να θεωρηθεί ως διηθητική φλεγμονώδης επεξεργασία που προσβάλλει το ενδοθήλιο. [Weinstein, Murphy, Reller, Lichtenstein (1983), Bihardi (1990), Bone (1993)]

Η παθογένειά της καθώς και η παθογένεια των συνακόλουθων κλινικών συνδρόμων έχει από μακρού αποτελέσει αντικείμενο ζωηρού ερευνητικού ενδιαφέροντος, το οποίο μάλιστα εντείνεται καθημερινά, καθώς η επίπτωση αλλά και η κλινική βαρύτητα αυτών των καταστάσεων συνεχώς μεταβάλλονται, ενώ παράλληλα η αναγνώριση των υπεύθυνων μεσολαβητών δημιουργούν ευοίωνες προϋποθέσεις για αποτελεσματικότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις. [Bone (1993), Bowe (1991)]

Για την παθογένεση της σήψης απαραίτητη είναι η ύπαρξη μιας αρχικής ιστικής βλάβης. Αυτή μπορεί να προέρχεται είτε από τοπική επικράτηση ενός μικροβίου με ανάπτυξη λοίμωξης (πνευμονία , πυελονεφρίτιδα) είτε από εκτεταμένη βλάβη ιστών από μηχανική κάκωση ή ισχαιμία (τραύμα, αιμορραγία) ή τέλος από παθολογία οργάνου (παγκρεατίτιδα). Αν η αρχική βλάβη δεν αντιμετωπιστεί επιτυχώς, εκδηλώνεται η σήψη. Από την αρχική ιστική βλάβη εκλύονται κατά ώσεις οι μεσολαβητές (mediators) που είχαν γενικευμένη δράση και πυροδοτούν τη διαδικασία της σήψης. Το σηπτικό σύνδρομο πυροδοτείται συνήθως με την έκλυση είτε ενδοτοξίνης από την εξωτερική επιφάνεια των Gram αρνητικών μικροβίων, είτε από άλλες ουσίες τοξικές των παθογόνων μικροοργανισμών με αποτέλεσμα τη διέγερση μακροφάγων του ασθενούς. Τα μακροφάγα παράγουν έναν αριθμό κυτοκινών συμπεριλαμβανομένου και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων καθώς και διάφορες ιντερλευκίνες. Ακολουθεί η εμφάνιση του καταρράκτη της σήψης δηλαδή η ταχεία αλληλουχία παραγωγής ουσιών και εμφάνισης κλινικών φαινομένων που οδηγούν τελικά στη σηπτική καταπληξία και την έκπτωση της λειτουργίας διαφόρων οργάνων. [Bowe (1991), Jafari, Cracken (1992)]



Γενικά οι μηχανισμοί άμυνας του μεγαλοοργανισμού στις λοιμώξεις διακρίνονται σε ειδικούς και μη ειδικούς. Οι ειδικοί αναφέρονται μόνο στο συγκεκριμένο μικροοργανισμό και εκφράζονται με διαδικασίες που αντιπροσωπεύουν τη χημική και κυτταρική ανοσία. Οι μη ειδικοί εκφράζονται ανεξάρτητα από το είδος του μικροοργανισμού και αφορούν τη φαγοκυττάρωση, την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, τις Β-λυσίνες και τις σιδηροδεσμευτικές πρωτεΐνες του ορού. [Whitnack (1993), Abbas, Lichman, Rober (1991), Billiau, Vandekerckhove (1991), Γερμένης (1993)]

### I. Ειδικοί μηχανισμοί

Τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα είναι τα πρώτα κύτταρα που, υπό την επίδραση των διαφόρων χημειοτακτικών παραγόντων, συναθροίζονται στα σημεία της φλεγμονής. Η ενεργοποίησή τους πέραν του καθοριστικού ρόλου στην καταστροφή των εξωγενών παθογόνων, συμβάλλει καθοριστικά και στην εξέλιξη της σήψης. Η διαταραχή της ισορροπίας των παραγομένων πρωτεολυτικών ενζύμων, καθώς και οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που απελευθερώνονται από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα, αποτελούν σε τοπικό επίπεδο τους κυριότερους μεσολαβητές της ενδοσωματικής καταστροφής. Με την ενεργοποίηση δηλαδή των ουδετερόφιλων απελευθερώνονται από τα ενδοκυττάρια κοκκία μεγάλες ποσότητες πρωτεολυτικών ενζύμων ( πρωτεάσες – αντιπρωτεάσες ) και ελεύθερων ριζών οξυγόνου. [Brigham (1991), Free radicals in Medicine (1988)]

Οι πρωτεάσες και οι αντιπρωτεάσες αυξάνουν θεαματικά στους σηπτικούς ασθενείς και βρίσκονται υπό μορφή συμπλεγμάτων σε ισορροπία. Η ισορροπία όμως αυτή διαταράσσεται με την οξείδωση της μονήρους ρίζας μεθειονίνης της α<sub>1</sub>-αντιθρεψίνης (που απαιτείται για τη σύνδεση με την

ελαστάση) από την περίσσεια των ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Το γεγονός αυτό διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στην εμφάνιση και εξέλιξη του σηπτικού shock δια μέσου της υπεροχής της πρωτεολυτικής δραστηριότητας έναντι της αντιπρωτεολυτικής. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου όμως εκτός της οξειδωσης αυτής συμμετέχουν στον παθογενετικό μηχανισμό της σήψης, προκαλώντας εκτεταμένη ενδοθηλιακή καταστροφή στο χώρο της μικροκυκλοφορίας, όπου απελευθερώνονται σε τεράστιες συγκεντρώσεις από τη συγκόλληση των ουδετερόφιλων στα τριχοειδικά ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι μεσολαβητές όμως αυτοί έχουν βραχύ χρόνο ημιζώης, γι'αυτό η δράση τους παραμένει. Το 5% του οξυγόνου που φθάνει στα κύτταρα σχηματίζει ελεύθερες ρίζες. [Bowe (1991), Brigham (1991), Glauser (1991), Free radicals in Medicine (1988)]

## II. Ενδοτοξίνες

Σήμερα ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) του κυτταρικού τοιχώματος των Gram αρνητικών βακτηρίων, θεωρείται ο πιο σημαντικός παράγοντας της παθογένειας της σήψης. Αυτός δρα δια της ενεργοποίησης των μακροφάγων και της απελευθέρωσης των κυτταροκινών αφενός και δια αλληλεπιδράσεως με τα διάφορα χημικά συστήματα της φυσικής ανοσίας αφετέρου. Συμπληρωματική δράση σε αυτό ασκείται από τις πεπτιδογλυκάνες του βακτηριακού τοιχώματος. Ενώ αντίστοιχο ρόλο στην παθογένεια της σήψης διαδραματίζουν οι εξωτοξίνες ορισμένων θετικών κατά Gram βακτηρίων. [Tofte, Williams (1982)]

Οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS) αποτελούν δομικά συστατικά του τοιχώματος των Gram αρνητικών. Αποτελείται από το βασικό υδρόφοβο λιπίδιο A και το βασικό πολυσακχαριδικό σώμα, του οποίου το εξωτερικό τμήμας αντιπροσωπεύει το O επιφανειακό αντιγόνο του μικροβίου. Μετά τη λύση των βακτηρίων, ο λιποπολυσακχαρίτης απελευθερώνεται στον εξωκυττάριο χώρο,

όπου συνδεόμενος με πρωτεϊνικές ουσίες φέρεται υπό μορφή διαλύματος των μηκυλλίων. Η μορφή αυτή ονομάζεται ενδοτοξίνη. Οι ενδοτοξίνες ενεργοποιούν γενικά τη φλεγμονώδη αντίδραση στο αίμα και τα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων. Το δραστικό συστατικό της ενδοτοξίνης - ως προς την τοξικότητα - είναι το λιπίδιο A, το οποίο αποτελεί εξαιρετικά σταθερή χημική δομή σε σχέση με το πολυσακχαριδικό τμήμα. [Dunn (1991), Harris, Musher, Bloom, Gathe, Rise, Sugarnon, Williams, Young (1987), Jacobs, Tabor (1991)]

Η απελευθέρωση των λιποπολυσακχαριτών (LPS) προκαλεί ενεργοποίηση των διαφόρων ενζυμικών συστημάτων. Ενεργοποιείται ο παράγων Hageman (XII), που με τη σειρά του οδηγεί κατευθείαν στην ενεργοποίηση των συστημάτων :

- Του συμπληρώματος
- Της πήξεως
- Της ινωδόλυσης
- Της βραδυκινίνης.

Στις αντιδράσεις αυτές σε διάφορα στάδια εμπλέκονται ανασταλτικά και ρυθμιστικά παράγοντες όπως το κλάσμα C του συμπληρώματος, η  $\alpha_2$ -κρυοσφαιρίνη, η  $\alpha_1$ -αντιθρυψίνη, η λευκωματίνη και η πρωτεΐνη LPB ( οξείας φάσης ).

Καθοριστικό ρόλο για την εκδήλωση της ενδοτοξινικής δράσης διαδραματίζει η αλληλεπίδραση του LPS κυρίως με τα κύτταρα του συστήματος των μονοπύρηνων φαγοκυττάρων, αλλά και με τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα αιμοπετάλια καθώς και άλλα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος, των οποίων οι LPS ενεργοποιούν ουδετερόφιλα και αυξάνουν την έκφραση και τη λειτουργικότητα των μορίων προσκόλλησης της μεμβράνης τους. Πολλές

από τις πρωτεΐνες που παράγονται από τα κοκκία των ουδετερόφιλων αναστέλλουν των LPS και παρουσιάζουν εκλεκτική κυτταροτοξικότητα έναντι του αντιγόνου 0 των Gram αρνητικών βακτηρίων. Η κυριότερη από τις πρωτεΐνες αυτές είναι BPI ( bacterial permeability increasing protein ). Παράλληλα το λιπίδιο A συμπεριφέρεται ως πολυκλωνικός ενεργοποιητής των B- κυττάρων. [Abbas, Lichtman, Rober (1991)]

Ενώ οι κυριότεροι από τους ενδογενείς μεσολαβητές που παράγονται από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα και πυροδοτούν τα φαινόμενα της σήψης είναι οι κυτταροκίνες και ιδιαίτερα οι :

- ✓ TNFα : παράγων νέκρωσης των όγκων – καχεκτίνη )
- ✓ IL-1 : ιντερλευκίνη 1
- ✓ IL-6 : ιντερλευκίνη 6

Παρουσία μάλιστα, ορισμένων κυτταροκινών, οι LPS πυροδοτούν την αυτόλυση των κυττάρων, η οποία επιδεινώνει την ήδη υπάρχουσα ιστική βλάβη . [Abbas, Lichtman, Rober(1991), Billiau, Vandekerckhove(1991)]

Οι κυτταροκίνες αποτελούν ετερογενές μίγμα μικρομοριακών πρωτεϊνών. Δρουν έναντι των ιδίων των κυττάρων που τις παράγουν ( αυτοκρινής δράση ), έναντι των κυττάρων του άμεσου περιβάλλοντος (παρακρινής δράση) και σε απομακρυσμένα κύτταρα, όπως οι ορμόνες (ενδοκρινής δράση). Στη συνολική τους θεώρηση συνιστούν ένα πολύπλοκο πλέγμα διακυτταρικής επικοινωνίας, η ενεργοποίηση του οποίου διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην αλυσίδα των μηχανισμών που οδηγούν στην κλινική εκδήλωση της σήψης.

Οι γνωστές μας σήμερα κυτταροκίνες είναι :

- Η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) , η οποία προκαλεί πυρετό, αύξηση της σύνθεσης πρωτεϊνών οξείας φάσης, καχεξία. Από διαφορετικές μελέτες και

πειράματα που έχουν γίνει φαίνεται να διαδραματίζει προστατευτικό ρόλο στη σήψη μαζί με τον TNF . (Bernard, Vincent, Laterre(2001]. Ο TNF λέγεται και ταφτσίνη και είναι ένα τετραπεπτίδιο που ελευθερώνεται στον σπλήνα μετά από τη διάσπαση του κλάσματος Fc της IgG. Θεωρείται σήμερα ο κυριότερος μεσολαβητής της σηψαιμίας. Έχει την ίδια δράση με την IL-1 εκτός από ελάχιστες διαφορές. [Male, Champion, Cooke, Owen(1991), Zentella, Manogne, Cerami(1991), Tredget EE(1988)]

- Ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) , η οποία αποτελεί κεντρικό ρυθμιστή τόσο της μη ειδικής όσο και της ειδικής ανοσιακής απάντησης. Απαιτεί IL-1 και IL-2 για τη μέγιστη παραγωγή της. Η χορήγηση μονοκλωνικών anti-IFN-γ αντισωμάτων, μηδενίζει τη θνητότητα του επαγόμενου με LPS σηπτικού shock στα ποντίκια. [Silva, Cohen(1992)]
- Ιντερλευκίνη-6 (IL-6), η οποία φαίνεται ότι η δράση της επικεντρώνεται στην αναστολή της παραγωγής των άλλων κυτταροκινών.
- Ιντερλευκίνη-8 (IL-8), η οποία είναι συνδεδεμένη με την παραγωγή κοκκιοκυττάρων.
- Ιντερλευκίνη-2 (IL-2), η οποία διεγείρει την παραγωγή κυρίως της IFN-γ και του TNF.
- Ιντερφερόνες τύπου I (IFN-α, IFN-β) , οι οποίες παράγονται από όλα σχεδόν τα κύτταρα που έχουν μολυνθεί από ιούς αλλά και από ειδικά ερεθίσματα. Ο ρόλος τους παραμένει αδιευκρίνιστος. [Male, Champion, Cooke, Owen (1991), Zentella, Manogne, Cerami (1991)]

Πρέπει να τονιστεί όμως ότι καμιά από αυτές δεν μπορεί να θεωρηθεί ως κύριος αιτιολογικός παράγοντας της σήψης και του σηπτικού shock.

Αντίθετα φαίνεται υπεύθυνη η γενικότερη διαταραχή του λειτουργικού πλέγματος των κυτταροκινών, την οποία είναι μάλλον βέβαιο ότι κινητοποιεί η βιολογική δράση του TNF και της IFN- $\gamma$ , καθώς και η διαταραχή των κυττάρων που τις παράγουν. Κάτω από αυτό το πρίσμα, τα μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα, ως πηγές παραγωγής TNF πιστεύεται ότι πυροδοτούν μια αλληλουχία φαινομένων, στα οποία στη συνέχεια, εμπλέκονται τα ενδοθηλιακά κύτταρα, οι ινοβλάστες, τα ουδετερόφιλα και τα λεμφοκύτταρα. Για να απαντήσουν όμως τα μακροφάγα στα εξωγενή ερεθίσματα, απαιτείται μια προηγούμενη στοιχειώδης ενεργοποίησή τους από την IFN- $\gamma$ , που παράγεται από τα λεμφοκύτταρα. Ακόμη η παραγωγή IFN- $\gamma$  από τα NK (NaturaIe Killers) κύτταρα, η οποία δεν έχει ανάγκες ερεθίσματος από άλλες κυτταροκίνες, είναι δυνατόν να αποτελεί το πρωταρχικό κριτικό σημείο έναρξης του καταρράκτη των κυτταροκινών. [Tredget EE (1988), Wendel (1991)].

Ότι αφορά τώρα τη σήψη από θετικά κατά Gram βακτήρια φαίνεται ότι έχει σχέση άμεση με την ιδιότητα ορισμένων εξωτοξινών των μικροβίων αυτών να συμπεριφέρονται ως υπεραντιγόνα. Αυτά είναι ισχυροί πολυκλωνικοί ενεργοποιητές των T-κυττάρων, υπό την έννοια ότι ενεργοποιούν όλα τα T-κύτταρα που διαθέτουν κοινές αλληλουχίες στους αντίστοιχους υποδοχείς, ανεξάρτητα από την ειδικότητα αυτών και το σύμπλεγμα αντιγόνου. Τα υπεραντιγόνα δεν υφίστανται ενδοκυττάρια επεξεργασία και δεν παρουσιάζονται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Αποτέλεσμα αυτής της ενεργοποίησης των T-κυττάρων είναι η επαγωγή της παραγωγής κυτταροκινών, κυρίως TNF $\alpha$ , IL-1, IL-2 και IFN- $\gamma$ . Κυριότερα υπεραντιγόνα είναι οι εντεροτοξίνες, οι αποφολιδωτικές τοξίνες του *St. aureus*, οι πυρετογόνες τοξίνες του *Streptococcus pyrogenes* και η τοξίνη-1 του συνδρόμου του τοξικού shock. Υποστηρίζεται

επίσης ότι ουσιαστικό ρόλο διαδραματίζει η πεπτιδογλυκάνη, συστατικό του τοιχώματος όλων των βακτηρίων. Η έγχυση της πεπτιδογλυκάνης σε πειραματόζωα προκαλεί πυρετό και αιμοδυναμικές διαταραχές ανάλογες με εκείνες που προκαλούνται από την έγχυση του LPS. [Abbas, Lichtman, Rober (1991)].

#### **1.4.7 ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ - ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΣΗΨΗ**

Οι λοιμώξεις, ειδικά σε ασθενείς που παρουσιάζουν ανοσοκαταστολή και δε μπορούν να αναπτύξουν φλεγμονώδη αντίδραση με όλα τα συνοδά συμπτώματα, μπορούν να απειλήσουν άμεσα τη ζωή τους αν δεν αντιμετωπιστούν γρήγορα και σωστά. Κατά καιρούς αναζητήθηκαν πολλοί δείκτες φλεγμονής για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των λοιμώξεων. Οι δείκτες που θα βοηθήσουν σημαντικά στη διάγνωση της λοίμωξης θα πρέπει να προσδιορίζονται εύκολα, γρήγορα και χωρίς μεγάλο κόστος. Επιπλέον, πρέπει να έχουν ευαισθησία και ειδικότητα κατά την εξέλιξη της φλεγμονώδους αντίδρασης. Ένας τέτοιος δείκτης είναι η προκαλσιτονίνη.

Οι φυσιολογικές τιμές της προκαλσιτονίνης στον ορό  $<0.5$  ng/ml. Όταν αυτές κυμαίνονται μεταξύ  $0.5-2$  ng/ml θεωρούνται ελαφρώς, μεταξύ  $2-5$  ng/ml μετρίως αυξημένες και  $>5$  ng/ml υψηλές. Στα νεογνά τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης αυξάνονται τις πρώτες μέρες της ζωής μέχρι τα  $5$  ng/ml χωρίς να συνυπάρχει λοίμωξη και υποχωρούν στις τιμές του ενήλικα μετά την τρίτη ημέρα. Η παραγωγή της προκαλσιτονίνης και η αύξηση των επιπέδων της στον ορό σχετίζονται με την αιτία και την έκταση της λοίμωξης. Οι κύριοι παράγοντες διέγερσης της παραγωγής της είναι η έκθεση σε ενδοτοξίνες βακτηρίων ( λιποπολυσακχαρίτες ), εξωτοξίνες και ορισμένες κυτταροκίνες. Σε

υγιή άτομα μετά από χορήγηση μικρών ποσοτήτων ενδοτοξίνης, τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης αυξάνουν μέσα σε 2 ώρες, φθάνουν σε ένα σταθερό επίπεδο μετά από 6-12 ώρες, παραμένουν σταθερά για 48 ώρες και αποκαθίστανται στις επόμενες δύο ημέρες. [Brunkhorst, Heitz, Forycki, (1998), Dandora, Nix, Wilson, Aljida, Love, Assicot (1994)].

Η παραγωγή της εμφανίζεται μόνο σε βακτηριακές και μυκητιακές συστηματικές οξείες λοιμώξεις. Εντοπισμένες λοιμώξεις γενικά δεν προκαλούν σημαντική αύξηση της προκαλσιτονίνης στο πλάσμα. Κατά τη διάρκεια ιογενών λοιμώξεων, νεοπλασματικών και αυτοάνοσων νοσημάτων τα επίπεδά της αυξάνονται ελάχιστα ή και καθόλου. Σε σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις οι τιμές της προκαλσιτονίνης σπάνια υπερβαίνουν τα 2 ng/ml. [Dandora, Nix, Wilson, Aljida, Love, Assicot (1994), Petitjean, Assicot (1993), Kosmos, Murali, Dew, Aritage, Hardesty, Borovetz (1994)].

Οι Brunkhorst μέτρησαν τις συγκεντρώσεις της προκαλσιτονίνης σε διάφορα βιολογικά υγρά, ώστε να πάρουν πληροφορίες για τον τόπο παραγωγής της όπως και για τη χρησιμότητά της ως δείκτη λοίμωξης σε εντοπισμένες λοιμώξεις. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της προκαλσιτονίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε μηνιγγίτιδα, στο ασκητικό υγρό σε περιτονίτιδα και στο πλευριτικό υγρό σε πνευμονία. Οι συγκεντρώσεις της προκαλσιτονίνης στα υγρά αυτά ήταν χαμηλές παρόλο που οι αντίστοιχες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ήταν υψηλές. Στο ασκητικό υγρό μόνο υπήρχε μία μικρή αύξηση που δε ξεπερνούσε όμως τα 2/3 των τιμών του πλάσματος. [Brunkhorst, Forycki, Wagner (1997)].

Οι μέχρι τώρα εφαρμογές της προκαλσιτονίνης είναι ποικίλλες και αφορούν στη διάγνωση, παρακολούθηση της πορείας και απάντηση στη



θεραπεία μιας λοίμωξης, καθώς επίσης και στην διαφορική διάγνωση λοιμωδών νοσημάτων.

Η μέτρηση της προκαλσιτονίνης μετά την τρίτη ημέρα ζωής σε νεογνά είναι πολύ χρήσιμη για τη διάγνωση σήψης. Στην ηλικία αυτή οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν πολλές φορές ειδικά συμπτώματα και η κλινική διάγνωση πρέπει να τεκμηριωθεί εργαστηριακά. [Chiesa, Panero, Rossi, Stegagno, De Giusti, Osborn (1998), Gendrel, Assicot, Raymond, Moulin, Francoul, Badoual (1996), Koskenvuo, Irjala, Kinnala, Runskanen, Kero (2003), Monneret, Labaune, Isaac, Bienvenu, Putet, Bienvenu (1997)].

Η προκαλσιτονίνη έχει χρησιμοποιηθεί στη διαφορική διάγνωση βακτηριακών και ιογενών λοιμώξεων. Στις ιογενείς λοιμώξεις σε αντίθεση με τις βακτηριακές, παρατηρείται μικρή ή ακόμη και καμία αύξηση των συγκεντρώσεών της. Πολλές μελέτες που έγιναν στηρίχτηκαν στη διαφορική διάγνωση της βακτηριακής από την ιογενή μηνιγγίτιδα. Από αυτές προκύπτει ότι μόνο στις περιπτώσεις μηνιγγίτιδας βακτηριακής αιτιολογίας υπήρχε σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεών της, ικανή για να χρησιμοποιηθεί η προκαλσιτονίνη ως διαγνωστικός δείκτης. [Gendrel, Raymond, Assicot, Moulin, Iniguez, Lebon (1997), Bienvenu, Monneret, Issac, Bienvenu, Putet, Floret (1997), Gendrel, Raymond, Assicot, Moulin, Lacombe, Bergeret (1997), Van Der Kaay, De Kleijn, Dee Rijke, Hop, De Groot, Hazelzet (2002), Van Rossum, Wulkan, Oudesluys-Murthy (2004)].

Ο προσδιορισμός της προκαλσιτονίνης μπορεί να εφαρμοστεί για τη διαφορική διάγνωση της αιτιολογίας του συνδρόμου Αναπνευστικής Δυσχέρειας των Ενηλίκων ( ARDS ). Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από διαταραχές στη δομή των πνευμόνων και η αιτιολογία του ποικίλει. Μπορεί να οφείλεται

σε λοίμωξη ή κάποια τοξική κατάσταση, όπως αντίδραση σε φάρμακα ή δηλητηρίαση με αλκοόλ. Η θεραπεία εξαρτάται από την αιτία πρόκλησης του συνδρόμου, η οποία σε αρκετές περιπτώσεις είναι δύσκολο να εντοπιστεί. Επίπεδα της  $PCT > 5\text{ng/ml}$  χαρακτηρίζαν το βακτηριακής αιτιολογίας ARDS ενώ επίπεδα  $PCT < 3\text{ng/ml}$  το τοξικής αιτιολογίας ARDS. Η διαφορά αυτή δεν ήταν εμφανής στις συγκεντρώσεις της CRP και της IL-6, οι οποίες αυξήθηκαν ανεξαρτήτως της αιτιολογίας του ARDS. [Brunkhorst, forycki, Wagner (1995)].

Η μέτρηση των επιπέδων της προκαλσιτονίνης έχει ευρεία εφαρμογή στους ασθενείς σε κατάσταση καταπληξίας (shock) που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας, προκειμένου να γίνει η διαφορική διάγνωση της αιτίας της καταπληξίας. Τα αίτια αυτά μπορεί να είναι σηπτικά ή μη, όπως συμβαίνει με το καρδιογενές shock. Η αύξηση των συγκεντρώσεών της είναι ένδειξη της έναρξης μιας συστηματικής βακτηριακής λοίμωξης και κυρίως του συνδρόμου της σήψης. Κατά την πορεία του συνδρόμου αυτού, οι τιμές της προκαλσιτονίνης αυξάνονται σημαντικά και υπάρχει συσχέτιση αυτών με τη σοβαρότητα της σήψης. Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης κατάστασης shock που δεν οφείλεται σε σηπτικά αίτια, οι τιμές της είναι χαμηλότερες σε σχέση με εκείνες που ανευρίσκονται σε περίπτωση βακτηριακής λοίμωξης. Η μικρή παραγωγή της προκαλσιτονίνης μπορεί να δικαιολογηθεί από τις υψηλές συγκεντρώσεις προφλεγμονωδών κυτταροκινών που ανιχνεύονται στο πλάσμα. Αυξημένες συγκεντρώσεις προκαλσιτονίνης επίσης βρέθηκαν μετά από καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση, όπως και μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις στις οποίες χορηγήθηκαν κατεχολαμίνες για τη διατήρηση ικανής κυκλοφορίας. [Hergert, Lestin, Scherkus, Brinker, Klett, Stranz (1998), Oberhoffer, Vogelsang, Rysswurm, Hartung, Reinhart (1999), De Werra, Jaccard, Corradin,

Chiolero, Yersin, Gaiati (1997), Meisner, Hutzler, Tschaikowsky, Harig (1998), Meisner, Rauschmayer, Schmidt (1999)].

Κατά τη διάρκεια της περιτονίτιδας η προκαλσιτονίνη έχει χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικός και προγνωστικός δείκτης. Ασθενείς που πάσχουν από περιτονίτιδα γενικά παρουσιάζουν πολύ υψηλές τιμές προκαλσιτονίνης. Λόγω της μεγάλης επιφάνειας του περιτοναίου και της παρουσίας πολλών αγγείων, η φλεγμονή του μπορεί γρήγορα να διασπαρθεί, βάζοντας σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενή. Η περιτονίτιδα συνοδεύεται από σημεία συστηματικής φλεγμονής. Αντίθετα σε εντοπισμένες φλεγμονές του περιτοναίου, όπως στην έναρξη μιας σκωληκοειδίτιδας ή μιας χολοκυστίτιδας, οι συγκεντρώσεις της προκαλσιτονίνης δεν μεταβάλλονται. Ως προγνωστικός δείκτης η προκαλσιτονίνη αναφέρεται στη μελέτη των Reith. Συγκεκριμένα, η μέτρηση των συγκεντρώσεων της προκαλσιτονίνης βοήθησε στο διαχωρισμό των ασθενών που κατέληξαν από εκείνους που είχαν καλή πρόγνωση, έχοντας ευαισθησία 84% και ειδικότητα 91%. Η ομάδα των ασθενών που επέζησαν, παρουσίαζαν πτωτικές τιμές προκαλσιτονίνης έως την τρίτη ημέρα, σε αντίθεση με τους ασθενείς που κατέληξαν, όπου οι τιμές της προκαλσιτονίνης αυξήθηκαν ή παρέμειναν υψηλές την ίδια χρονική περίοδο. [Reith, Mittelketter, Debus, Lang, Thiede (1997)].

Η μέτρηση των συγκεντρώσεων της προκαλσιτονίνης από τους Bruhkhurst σε ασθενείς με παγκρεατίτιδα βοήθησε στη διάγνωση της αιτίας πρόκλησης της νόσου. Έτσι σε ασθενείς με παγκρεατίτιδα από απόφραξη του χοληδόχου πόρου, τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης βρέθηκαν υψηλά σε αντίθεση με αυτούς που η παγκρεατίτιδα οφείλονταν σε τοξικά αίτια (όπως σε αλκοολισμό). Στην παραπάνω μελέτη τα επίπεδα της CRP, της νεοπερίνης, της

IL-6 και της χολερυθρίνης δεν ήταν ικανά να διαγνώσουν την αίτια πρόκλησης της νόσου. [Brunkhorst, Edberhard, Brynkhurst (1998), Brunkhorst, Forycki, Beier, Wagner (1995)].

Σε χειρουργικές επεμβάσεις, οι συγκεντρώσεις της προκαλσιτονίνης στο πλάσμα μπορούν να αυξηθούν τις πρώτες ημέρες μετά την επέμβαση, ανάλογα με τη φύση και την έκτασή της. Σε μικρές άσηπτες χειρουργικές επεμβάσεις παρατηρείται μια ελαφριά αύξηση της προκαλσιτονίνης. Αντίθετα, εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις κυρίως στην κοιλιακή χώρα προκαλούν μικρή ή μέτρια αύξησή της που δεν ξεπερνά τα 2 ng/ml. [Meisner, Hutzler, Tschaikowsky, Harig (1998), Kuse, Langefeld, Jaeger, Klpmann (2000), Meisner, Tschaikowsky, Hutzler, Schick, Schttler (1998)].

Η μέτρηση αυξημένων τιμών προκαλσιτονίνης και η έγκαιρη επισήμανσή τους μετά από μία χειρουργική επέμβαση, είναι πολύ σημαντική για την αναγνώριση μιας λοίμωξης. Σε μελέτη του Reith που περιελάμβανε 70 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργικές επεμβάσεις στο έντερο ή στην κοιλιακή αορτή, βρέθηκε αύξηση των συγκεντρώσεων της προκαλσιτονίνης την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα έως 1,2 ng/ml στην ομάδα που δεν παρουσίασε επιπλοκές, ενώ στην ομάδα των ασθενών που εμφάνισαν επιπλοκές τα επίπεδά της ήταν > 6,9 ng/ml. Οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι οι τιμές PCT>1,5 ng/ml την πρώτη και δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα είναι δείκτης πιθανών επιπλοκών. Η αιτία της αύξησης της προκαλσιτονίνης μετά από μία χειρουργική επέμβαση δεν έχει διευκρινιστεί. Παράγοντες που προκαλούν την παραγωγή της προκαλσιτονίνης μπορεί να είναι μία παροδική επιμόλυνση κατά την επέμβαση, απελευθέρωση των ενδοτοξινών από εντερικές αναστομώσεις και βακτηριακή μετατόπιση μετά από μεγάλες επεμβάσεις στην κοιλιά. Παράλληλα,

προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως ο TNF-α και η IL-6 που παράγονται μετά από ένα μεγάλο χειρουργικό τραύμα, μπορούν να προκαλέσουν την παραγωγή της προκαλσιτονίνης. [Reith, Mittelktter, Hutzler, Schick, Schttler (1998)].

Σε πολυτραυματίες παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα προκαλσιτονίνης που στο πρώτο 24ωρο μπορούν να φθάσουν μέχρι 5 ng/ml. Η αύξησή της εξαρτάται από τη σοβαρότητα του τραυματισμού, τη θέση και τις πιθανές επιπλοκές. Σε μελέτη του Mimoz οι ασθενείς με σοβαρούς τραυματισμούς όπως κι εκείνοι με πιθανή έναρξη κατάστασης shock, παρουσίαζαν υψηλές τιμές προκαλσιτονίνης. Τραύματα στα άκρα, στο θώρακα και στο κεφάλι δεν επηρέαζαν τις συγκεντρώσεις της, σε αντίθεση με σοβαρά τραύματα στην κοιλιακή χώρα. Στους πολυτραυματίες, συγκεντρώσεις προκαλσιτονίνης > 2 ng/ml τις πρώτες 12 ώρες είναι ισχυρός δείκτης για την κακή έκβαση. [Mimiz, Benoist, Edonard, Assicot, Bohuon, Samii (1998)].

Σε ασθενείς με εγκαύματα και εισπνοή τοξικών ουσιών σύμφωνα με μελέτες που έγιναν, βρέθηκε αύξηση της προκαλσιτονίνης λίγες ώρες μετά το συμβάν. Υψηλές τιμές σε αυτούς τους ασθενείς συνοδεύονταν από αυξημένη θνητότητα. Στους ασθενείς με εισπνοή τοξικών ουσιών αναφέρεται ότι τα νευροενδοκρινικά κύτταρα του βρογχικού επιθηλίου ήταν υπεύθυνα για την αύξησή της. [Becker, O'Neill, Sinder, Nylen, Moore, Leng (1993)].

Η προκαλσιτονίνη αποτελεί ένα χρήσιμο δείκτη για τη διαφορική διάγνωση της λοίμωξης από την οξεία απόρριψη του μοσχεύματος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμοσχεύσεις οργάνων. Ως γνωστό οι ασθενείς αυτοί λόγω της χρήσης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων ( κορτικοειδών , κυκλοσπορίνης και άλλων ) για την αποτροπή της οξείας απόρριψης του μοσχεύματος είναι ανοσοκατασταλμένοι. Αποτέλεσμα της ανοσοκαταστολής αυτής είναι η

εμφάνιση βακτηριακών, ιογενών και μυκητιασικών λοιμώξεων με επικίνδυνες για τη ζωή του ασθενούς επιπλοκές στο 25% των μεταμοσχευμένων. Ένα ακόμα 30% των ασθενών βρίσκεται σε κίνδυνο λόγω της οξείας απόρριψης του μοσχεύματος. Αυξημένα επίπεδα της προκαλσιτονίνης δηλώνουν συστηματική λοίμωξη μόλις μερικές ώρες από την έναρξη αυτής. Τιμές προκαλσιτονίνης  $> 10 \text{ ng/ml}$  παρατηρούνται στις περιπτώσεις σοβαρής βακτηριακής λοίμωξης και στις περιπτώσεις σήψης. [Meisner, Tschaikowsky, Schmidt, Schttler (1996), Kuse, Langefeld, Jaeger, Klpmann (2000), Eberhard, Langefeld, Kuse, Brunkhorst, Kliem, Schlitt (1998), Staehler, Hammer, Meiser, Frst, Reichart, Schildberg (1997)].

Αντίθετα, η προκαλσιτονίνη δεν αυξάνεται κατά τη διάρκεια ιογενών λοιμώξεων και στην οξεία απόρριψη του μοσχεύματος. Για την εκτίμηση των τιμών της προκαλσιτονίνης μετά από μια μεταμόσχευση πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν η μη ειδική ελαφρά αύξηση των τιμών της μεταγχειρητικά. Σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, οι συγκεντρώσεις της προκαλσιτονίνης στην οξεία απόρριψη του μοσχεύματος δεν διέφεραν σημαντικά από τους ασθενείς που δεν παρουσίαζαν επιπλοκές, ενώ παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των τιμών της στους ασθενείς που εμφάνιζαν βακτηριακή λοίμωξη. Επίσης, ανάλογα αποτελέσματα αναφέρονται σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση ήπατος. [Kuse, Langefeld, Jaeger, Klpmann (2000), Eberhard, Langefeld, Kuse, Brunkhorst, Kliem, Schlitt (1998)].

Σε αυτοάνοσα νοσήματα όπως στο συστηματικό ερυθρελάτη λύκο και στις αγγειίτιδες δεν παρατηρείται αύξηση των συγκεντρώσεων της προκαλσιτονίνης στο πλάσμα, διότι η χρόνια μη βακτηριακή φλεγμονή φαίνεται ότι δεν προκαλεί την παραγωγή της προκαλσιτονίνης. Σε μελέτη του Eberhard

που περιελάμβανε 53 ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα, βρέθηκαν συγκεντρώσεις προκαλσιτονίνης  $<0.5 \text{ ng/ml}$  στο 99% των ασθενών αυτών, ενώ αντίθετα παρατηρήθηκαν παθολογικές τιμές της CRP, της IL-6 και της νεοπερίνης. [Schwenger, Sis, Breitbart, Andrassy (1998), Eberhard, Hanbitz, Brunkhorst, Kliem, Koch, Brunkhorst (1997)].

## **1.4 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ**

### **1.4.1 ΓΕΝΙΚΑ**

Οι παραδοσιακές μέθοδοι διάγνωσης της σήψης περιλαμβάνουν την καλλιέργεια αίματος, ούρων, εγκεφαλονωτιαίου υγρού ή βρογχικά δείγματα υγρού και συνήθως το αποτέλεσμα καθυστερεί 24 έως 48 ώρες. Δυστυχώς, τα κλινικά συμπτώματα εκδηλώνονται συχνά επί απουσία μιας θετικής καλλιέργειας. Τα παραδοσιακά κλινικά σημεία λοίμωξης και οι συνήθεις εργαστηριακές δοκιμές για τη σήψη, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) ή ο απόλυτος αριθμός λευκοκυττάρων υπολείπονται διαγνωστικής ακρίβειας και μερικές φορές είναι ακόμα και παραπλανητικά. Σε σοβαρές λοιμώξεις, οι περισσότερες κλασικές προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες εμφανίζονται αυξημένα μόνο για λίγο ή για διακεκομμένα διαστήματα ή ακόμα μπορεί να παραμένουν και σε φυσιολογικά επίπεδα. Εν όψει των ανωτέρω διαγνωστικών και θεραπευτικών διλημμάτων, η ανεύρεση μιας πιο ειδικής δοκιμασίας για τη διαφορική διάγνωση της λοίμωξης και της σήψης είναι υψίστης σημασίας. Η προκαλσιτονίνη (PCT) φαίνεται να είναι αρκετά υποσχόμενος δείκτης. Ήδη από το 1993 η μέτρηση της προκαλσιτονίνης βοηθούσε στην αναγνώριση συστηματικών βακτηριακών λοιμώξεων. [Assicot, Gendrel, Garsin (1993)].

### 1.5.1 Η ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ ΑΥΤΗΣ

Η προκαλσιτονίνη είναι ένα πεπτίδιο αμινοξέων, αποτελείται από 116 αμινοξέα με μοριακό βάρος 14,5 kDa κατά προσέγγιση. Σε φυσιολογικές συνθήκες παράγεται από τα παραθυλακιώδη ή C-κύτταρα του θυρεοειδούς και είναι η πρόδρομος ουσία της καλσιτονίνης (CT). Μπορεί να διαιρεθεί σε 3 τμήματα :

- Το αμινο-τελικό άκρο της περιοχής PCT .
- Την ανενεργή πρόδρομη μορφή της καλσιτονίνης
- Το καρβοξυτελικό άκρο του πεπτιδίου-1 της καλσιτονίνης ( CCP-1 , που ονομάζεται επίσης και κατακαλσίνη ). [Lever, Mackenzie, Sepsis (2007)]

Φυσιολογικά η προκαλσιτονίνη μετατρέπεται εξ ολοκλήρου σε καλσιτονίνη και δεν απελευθερώνεται στην κυκλοφορία, οπότε δεν είναι ανιχνεύσιμη (100 ng/ml). Σε τέτοιες περιπτώσεις δεν παρατηρείται συνοδός αύξηση της τιμής ή της δραστηριότητας της καλσιτονίνης. [Assicot, Gendrel, Carsin, Raymond, Guilbaud, Bohuon (1993)]

Κατά τη διάρκεια σοβαρών συστηματικών λοιμώξεων, η προκαλσιτονίνη παράγεται από εξωθυρεοειδικούς ιστούς. [Maruna, Nedelnikova, Gurlich (2000)]

Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ολική θυρεοειδεκτομή εξακολουθούν να παράγουν προκαλσιτονίνη σε σοβαρές λοιμώξεις. [Assicot, Gendrel, Carsin, Raymond, Guilbaud, Bohuon (1993)]

Η ακριβής θέση παραγωγής της σε σηπτικές καταστάσεις παραμένει αβέβαιη. Πιθανές θέσεις θεωρούνται τα νευροενδοκρινή κύτταρα στους πνεύμονες και το έντερο, καθώς επίσης το ήπαρ, οι όρχεις, ο προστάτης και οι νεφροί [Russwurm, Stonans, Stonane, Wiederhold, Lubner, Zipfel, Deigner, Reinhart (2001)].

Η παραγωγή της στον καταρράκτη της φλεγμονώδους αντίδρασης έχει σχέση με τις βακτηριακές ενδοτοξίνες και την παραγωγή των κυτοκινών TNF (Tumor



Necrosis Factor-παράγοντας νέκρωσης όγκων) και IL-6 (ιντερλευκίνη 6). [Maruna, Nedelnikova, Gurlich (2000)].

Φαίνεται όμως τελικά ότι η βακτηριακή λοίμωξη προάγει μια καθολική αύξηση της έκφρασης του γονιδίου της καλσιτονίνης (CALC-I gene) και μια ουσιαστική αύξηση της προκαλσιτονίνης από όλους τους ιστούς και όλους τους τύπους κυττάρων σε ολόκληρο τον οργανισμό. [Muller, White, Nylen, Snider, Becker, Habener (2001)].

Για το λόγο αυτό, σε σηπτικές καταστάσεις, ολόκληρο το ανθρώπινο σώμα μπορεί να θεωρηθεί ως ένας - 20 - ενδοκρινής αδένας, που εκκρίνει προκαλσιτονίνη. [Kane, Alexander, Johannigman (1998)].

Αξιοσημείωτη είναι η σχετικά χαμηλή έκφραση της προκαλσιτονίνης στα λευκά αιμοσφαίρια, γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη ενός αμυντικού μηχανισμού που βασίζεται στα παρεγχυματικά κύτταρα των ιστών παρά στα λευκά αιμοσφαίρια. [Muller, White, Nylen, Snider, Becker, Habener (2001), Kane, Alexander, Johannigman (1998), Monneret, Laroche, Bienvenu (1999)].

Ο παθοφυσιολογικός ρόλος της προκαλσιτονίνης κατά τη διάρκεια της σήψης δεν είναι απόλυτα ξεκαθαρισμένος. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν ότι δεσμεύεται σε κυτταρικούς υποδοχείς της καλσιτονίνης, ενώ ο ρόλος της στο μεταβολισμό του ασβεστίου και του φωσφόρου κατά τη διάρκεια της σήψης δεν έχει εξακριβωθεί. [Maruna, Nedelnikova, Gurlich (2000)]

Σε μια πειραματική μελέτη διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση προκαλσιτονίνης μειώνει την επιβίωση, ενώ η αδρανοποίησή της την αυξάνει. [Nylen, Whang, Snider, Steinwald, White, Becker (1998)].

Αυτό υποδηλώνει ότι η προκαλσιτονίνη μπορεί να αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της φλεγμονώδους αντίδρασης στη σήψη. Η προκαλσιτονίνη αυξάνεται σε

σοβαρές γενικευμένες βακτηριακές, παρασιτικές ή μυκητιασικές λοιμώξεις με συστηματικές εκδηλώσεις. Σε σοβαρές λοιμώξεις από ιούς ή φλεγμονώδεις αντιδράσεις μη μικροβιακής αιτιολογίας δεν αυξάνεται ή αυξάνεται μόνο σε μέτριο βαθμό.

Ίαση της λοίμωξης με θεραπεία με αντιβιοτικά οδηγεί σε ελάττωση της τιμής της προκαλσιτονίνης. Επίσης οι τοπικές βακτηριακές λοιμώξεις, χωρίς συστηματικές εκδηλώσεις, προκαλούν μόνο μικρή ή μέτρια αύξησή της. Εξαιτίας αυτών των ιδιοτήτων της η προκαλσιτονίνη θεωρείται δείκτης της σοβαρής γενικευμένης λοίμωξης ή σήψης. [Reinhart, Karzai, Meisner (2000)].

Η προκαλσιτονίνη μπορεί να βοηθήσει στη διαπίστωση παρουσίας ή όχι λοίμωξης σε ασθενείς με σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης [Reinhart, Karzai, Meisner (2000)]. Ακόμη, έχει επιβεβαιωθεί η χρησιμότητά της στη διαπίστωση λοίμωξης νεκρωτικού ιστού σε ασθενείς με παγκρεατίτιδα [Rau, Steinbach, Gansauge, Mayer, Grunert, Beger (1997)], στη διάκριση μικροβιακής ή όχι αιτιολογίας συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων [Brunkhorst, Forycki, Wagner (1995)] και στη διαφορική διάγνωση μεταξύ συστηματικής βακτηριακής ή μυκητιασικής λοίμωξης -και απόρριψης μοσχεύματος σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος [Gerard, Hober, Petitjean, Assicot, Bohuon, Mouton, Wattré (1995)], νεφρού [Eberhard, Langefeld, Kuse, Brunkhorst, Kliem, Schlitt, Pichlmayr, Koch, Brunkhorst (1998)] ή καρδιάς [Hammer, Reichenspurner, Meiser, Reichart (1998)].

Η προκαλσιτονίνη αυξάνεται ανάλογα με τη βαρύτητα της φλεγμονώδους απάντησης στη λοίμωξη [Obenhoffer, Bitterlich, Hentschel, Meier-Hellmann, Vogelsang, Reinhart (1996)] και θεωρείται δείκτης της βαρύτητας της λοίμωξης και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, ενώ αποτελεί και προγνωστικό δείκτη για

την έκβαση της νόσου [Smith, Suputtamongkol, Chaowagul, Assicot, Bohuon, Petitjean, White (1995)].

Αξιοσημείωτη είναι η αύξηση της τιμής της (σε επίπεδα χαμηλότερα από ότι σε σηπτική καταπληξία) σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή έχουν υποστεί μείζονες τραυματικές κακώσεις [Meisner, Tschaikowsky, Hutzler, Schick, Schuttler (1998), Mimoz, Benoist, Edouard, Assicot, Bohuon, Samii (1998)] ή μετά από καρδιοπνευμονική παράκαμψη [Meisner, Tschaikowsky, Schmidt, Schuttler (1996)].

Η αύξηση που παρατηρείται σε αυτές τις περιπτώσεις θεωρείται ότι οφείλεται στη μείωση της αιμάτωσης του εντέρου, την επακόλουθη ελάττωση της αντίστασης του βλεννογονοεντερικού φραγμού και τελικά τη διαπίδυση βακτηρίων ή προϊόντων τους. [Reinhart, Karzai, Meisner (2000)].

Οι φυσιολογικές τιμές της προκαλσιτονίνης είναι από 0.1 – 0.5 και το πρακτικό πλεονέκτημα που έχει είναι ότι είναι πρωτεΐνη πολύ σταθερή. Τα δείγματα δεν απαιτούν άμεση κατάψυξη κι έτσι μπορούν να μετρηθούν όπως και οι λοιπές εξετάσεις ρουτίνας.

### **1.5.2 Η ΠΡΩΤΕΪΝΗ CRP ΚΑΙ ΟΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ ΤΗΣ**

Η πρωτεΐνη οξείας φάσεως CRP, κλασσικός κι ευαίσθητος δείκτης λοίμωξης, αυξάνει σε ήπιες και σε ιογενείς λοιμώξεις, συχνά ακόμη και σε απλές χειρουργικές επεμβάσεις. Οι δε αυξημένες τιμές της μπορεί να παραμείνουν σε παθολογικά επίπεδα για περισσότερο από μία εβδομάδα μετά το τέλος της λοίμωξης. Αντίθετα, η PCT γενικά δεν επάγεται από ήπιες και μη βακτηριακές λοιμώξεις και από το εγχειρητικό τραύμα, ενώ τα αυξημένα επίπεδά της ελαττώνονται ταχύτατα.

Η CRP είναι ένας πολύ ευαίσθητος δείκτης λοίμωξης. Δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαφοροποίηση βακτηριακής από άλλη οξεία φλεγμονή, αφού αντιδρά σε μη ειδικά ερεθίσματα και παραμένει αυξημένη για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από την PCT. Αυτό φαίνεται πως είναι και μειονέκτημα της CRP σε σχέση με την PCT στην παρακολούθηση της συστηματικής λοίμωξης.

Η CRP πρωτεΐνη στον ορό προσδιορίστηκε με τη μέθοδο της νεφελομετρίας. Η νεφελομετρία είναι μία μέθοδος μέτρησης της σκέδασης του φωτός, όταν μια δέσμη ακτίνων μιας φωτεινής πηγής προσπέσει σε σωματίδια ή μακρομόρια που βρίσκονται μέσα σε διάλυμα. Το φως, όταν προσπέσει σε κάποιο σωματίδιο, το εκθέτει στο παλλόμενο ηλεκτρικό πεδίο, και προκαλεί ταλάντωση του νέφους των ηλεκτρονίων του. Ως αποτέλεσμα, το σωματίδιο λειτουργεί ως δίπολο, το οποίο ταλαντώνεται με την ίδια συχνότητα με την προσπίπτουσα ακτινοβολία. Έτσι, δημιουργεί ένα δεύτερο, δικό του πεδίο, που δρα ως πηγή ακτινοβολίας ίδιας συχνότητας με την προσπίπτουσα. Η ακτινοβολία αυτή του σωματιδίου διαδίδεται προς όλες τις κατευθύνσεις και αποτελεί το σκεδαζόμενο φως. Το ποσόν και η φύση του σχεδαζομένου φωτός σχετίζεται με το μέγεθος, το μοριακό βάρος και τη συγκέντρωση των σωματιδίων, το μήκος κύματος του προσπίπτοντος φωτός και τη δράση πόλωσής του, την απόσταση της μέτρησης του σκεδασμού από τη φωτεινή πηγή καθώς και το δείκτη διαθλάσεως του υγρού μέσου.

Τα βασικά τμήματα ενός νεφελομέτρου είναι :

- Η φωτεινή πηγή, που μπορεί να είναι απλή λάμπα βολφραμίου, λάμπα υδραργύρου, τόξο ξένου, έως και υψηλής έντασης λέιζερ και δίοδο εκπομπής υψηλής απόδοσης. Χρησιμοποιείται σταθερό μήκος κύματος

του φάσματος του ορατού φωτός, που επιλέγεται από το μονοχρώματα.

- Το σύστημα ευθυγράμμισης για συγκέντρωση του φωτός, το οποίο αποτελείται από φακούς και σχισμές, που καθορίζουν τη διαδρομή των ακτίνων και εμποδίζουν τη διέλευση του εκτρεπόμενου φωτός. Το σύστημα αυτό δεν είναι απαραίτητο, όταν χρησιμοποιούνται ακτίνες λείζερ ή δίοδος.
- Ο μονοχρώματος, ο οποίος είναι ένα σύστημα που απομονώνει ακτινοβολία ορισμένου μήκους κύματος.
- Η κυβέττα
- Οι ανιχνευτές, όπου χρησιμοποιούνται κυρίως ευαίσθητοι για τη μέτρηση της έντασης του σκεδασμού.

Χρησιμοποιούνται 300ml ορού από κάθε δείγμα και η μέτρηση γίνεται με τη διαδικασία που ορίζεται από τον κάθε κατασκευαστή.

Η CRP αποτελείται από πέντε μη ομοιοπολικά ενωμένες πανομοιότυπες σφαιρικές υπομονάδες, οι οποίες διατάσσονται με ακτινωτή συμμετρία. Αναγνωρίζει ξένους παθογόνους οργανισμούς, όπως επίσης και τα φωσφολιπιδικά συστατικά των κατεστραμμένων κυττάρων του οργανισμού και ξεκινά τη διαδικασία απομάκρυνσής τους αλληλεπιδρώντας με τα συστήματα τόσο της χημικής όσο και της κυτταρικής ανοσίας. Επιπλέον, συμμετέχει στην κάθαρση των πυρηνικών αντιγόνων. Πιστεύεται ότι μια από τις μείζονες λειτουργίες της CRP, είναι η αλληλεπίδραση με πυρηνικά αντιγόνα που απελευθερώνονται από νεκρούμενα ή αποπίπτοντα κύτταρα. Η αλληλεπίδραση αυτή προστατεύει από την εναπόθεση αυτών των αντιγόνων στους ιστούς και την ανάπτυξη αυτοανοσίας. [Kilpatrick, Volanakis (1991), Volanakis (1997)]

Η CRP συμμετέχει στην οψωνοποίηση αντιγόνων και βακτηρίων. Παράλληλα συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς των φαγοκυττάρων και προκαλεί συνάθροιση και αναστολή της μετανάστευσης των μακροφάγων, με αποτέλεσμα ενίσχυση της φαγοκυττάρωσης. Η CRP ενεργοποιεί το συμπλήρωμα μέσω της κλασικής οδού και οδηγεί στην παραγωγή κλασμάτων που δρουν ως ισχυροί χημειοτακτικοί παράγοντες, οι οποίοι προσελκύουν ακόμη περισσότερα φαγοκύτταρα στην εστία της λοίμωξης. Ιδιαίτερα στην αρχική φάση μιας λοίμωξης, η CRP και το συμπλήρωμα είναι δύο παράγοντες που αλληλοενισχύονται στην προστατευτική τους δράση. [Wolkink, Btouwver, Buysmann (1996)]

Η CRP συνδεόμενη με τη γαλακτόζη ή γαλακτοζαμίνη των κυτταρικών μεμβρανών, παρεμβαίνει στη λειτουργία ουδετερόφιλων και λεμφοκυττάρων. [Hamoudi, Baum (1991)]

Προκαλεί επίσης τη σύνθεση φλεγμονωδών κυτταροκινών και ιστικού παράγοντα από τα μακροφάγα. [Cermak, Key, Bach, Balla, Jacob, Vercellotti (1993)]

Αναστέλλει τη συνάθροιση των αιμοπεταλίων, μειώνοντας έτσι την πιθανότητα θρόμβωσης. Επίσης, η CRP συνδέεται με την LDL λιποπρωτεΐνη και μπορεί να συμμετέχει στην κάθαρση της LDL από τις αθηρωματικές πλάκες, μέσω σύνδεσής της με τους ειδικούς υποδοχείς της στα φαγοκύτταρα. [Mookerjea, Francis, Hurt, Yang, Nagpurkar (1994)]

Υψηλές συγκεντρώσεις των πρωτεϊνών οξείας φάσεως διατηρούμενες επί μακρό χρονικό διάστημα μπορεί να έχουν βλαβερές επιπτώσεις, π.χ. σταθερά υψηλές συγκεντρώσεις αμυλοειδούς Α του ορού συνδέεται με την ανάπτυξη αμυλοείδωσης σε κάποια άτομα. Αυξημένες συγκεντρώσεις CRP, μέσω

ενεργοποίησης του συμπληρώματος, ίσως να συμβάλλουν στη φλεγμονή και να ενισχύουν την ιστική βλάβη. Τελικά όμως, συνολικά η δράση της είναι αντιφλεγμονώδης. [Xia, Samols (1997)]

Πιο συγκεκριμένα, η CRP εμποδίζει την προσκόλληση των πολυμορφοπύρηνων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, καταστέλλοντας την έκφραση της L – σελεκτίνης στην επιφάνεια των κυττάρων αυτών. [Zouki, Beauchamp, Baron (1997)]

Επίσης, αναστέλλει την παραγωγή υπεροξειδίου από τα ουδετερόφιλα και επάγει τη σύνθεση του ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης – 1 από τα μονοπύρηνια. Πεπτίδια που προέρχονται από τη διάσπαση της CRP, προστατεύουν τους γύρω ιστούς από τη δράση ενζύμων που απελευθερώνονται από τα φαγοκύτταρα, όπως η ελαστάση των πολυμορφοπύρηνων και η καθεψίνη των μακροφάγων. [Yavin, Yan, Desiderio, Fridkin (1996)]

Πιστεύεται ότι η CRP παράγεται κυρίως, αλλά όχι αποκλειστικά, στο ήπαρ. Ίχνη mRNA στη CRP βρέθηκαν και σε άλλα κύτταρα εκτός από τα ηπατοκύτταρα, δεν είναι γνωστό όμως, ποια μπορεί να είναι η σημασία της τοπικά παραγόμενης CRP στην αντίδραση οξείας φάσεως. Η CRP που βρέθηκε στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων πιθανότατα συντίθεται μέσα στα κύτταρα αυτά, η σύνθεσή της όμως είναι εγγενής ιδιότητα του κυττάρου και όχι απάντηση σε οξύ φλεγμονώδες ερέθισμα. [MacIntyre, Schultz, Kushner (1982)]

Η ρύθμιση της σύνθεσης της CRP, όπως και των άλλων πρωτεϊνών οξείας φάσεως στο ήπαρ, γίνεται στο επίπεδο της μεταγραφής των γονιδίων. Η CRP μπορεί επίσης να δράσει ρυθμιστικά στον εαυτό της κατά τη φλεγμονώδη αντίδραση. [Steel, Whitehead (1994)]

Τα επίπεδα της CRP αυξάνονται μέσα σε 24 ώρες από την επαγωγή της συνήθως από 100 έως 1000 φορές. Αυξημένη συγκέντρωση CRP ανιχνεύεται αρχικά στον ορό μέσα σε 6 – 12 ώρες από την έναρξη της φλεγμονώδους διεργασίας. Η αύξηση φτάνει στο μέγιστο μέσα σε 1 – 3 ημέρες και ελαττώνεται μετά την εξαφάνιση του φλεγμονώδους ερεθίσματος. Επανειλημμένα φλεγμονώδη ερεθίσματα βρέθηκε ότι οδηγούν σε συνεχώς μειωμένη απάντηση από τη CRP, γεγονός που πιθανώς οφείλεται σε εξάντληση των μεσολαβούντων μηχανισμών. Η μόνη κατάσταση που εμποδίζει τη φυσιολογική παραγωγή CRP είναι η βαριά ηπατοκυτταρική βλάβη. [MacIntyre, Schultz, Kushner (1982)]

Τα περισσότερα φυσιολογικά άτομα έχουν στο πλάσμα φυσιολογικές τιμές CRP=3mg/L ή μικρότερες. Ορισμένοι μπορεί να έχουν τιμές που κυμαίνονται από 2 mg/L ως και 10 mg/L, οι οποίες αποδίδονται σε ήπιες φλεγμονώδεις διαδικασίες, όπως ουλίτιδα ή μικροτραυματισμούς. Παρόμοιες τιμές απαντώνται επίσης σε πάσχοντες από οστεοαρθρίτιδα με προοδευτική καταστροφή των αρθρώσεων. Παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπ'όψιν κατά την ερμηνεία των τιμών CRP σε έναν ασθενή φαίνονται στον Πίνακα 3. Γενικά, τιμές CRP< 10 mg/L δε θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Ηλικία Ασθενούς	Χαμηλότερα όρια στα παιδιά.
Κάπνισμα	Το κάπνισμα επηρεάζει τις βασικές τιμές της CRP



Διατροφική Κατάσταση	Βαρύς υποσιτισμός μπορεί να καταστείλει την παραγωγή της CRP.
Ορμονική Κατάσταση	Βαριά ορμονική υπολειτουργία μπορεί να καταστείλει την παραγωγή της CRP.
Κύηση	Η CRP αυξάνεται ελαφρά κατά την κύηση, έως και 20 mg/L στον τοκετό.
Κλινική Κατάσταση	Συνυπάρχουσες φλεγμονώδεις διεργασίες επηρεάζουν τα επίπεδα της CRP.
Διάρκεια Νόσου	Τα επίπεδα της CRP μπορεί να είναι φυσιολογικά στις πρώτες 12 ώρες της νόσου.
Τύπος Λοίμωξης / Τύπος Ιστού	Οι ιογενείς και επιπολείς βακτηριακές λοιμώξεις προκαλούν μικρή αύξηση της CRP. Γενικευμένες ή εν τω βάθει βακτηριακές λοιμώξεις προκαλούν μεγάλη αύξηση της

	CRP.
Συγκεκριμένες Νόσοι	Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος , ελκώδης κολίτιδα προκαλούν μικρή αύξηση της CRP σε σχέση με τη βαρύτητα της νόσου.
Προηγούμενη Αγωγή	Αγωγή με αντιβιοτικά ή στεροειδή επηρεάζει τα επίπεδα της CRP.
Απλές ή διαδοχικές μετρήσεις	Διαδοχικές μετρήσεις της CRP έχουν συνήθως πολύ μεγαλύτερη αξία στη διάγνωση και παρακολούθηση της πορείας της λοίμωξης από ότι οι απλές μετρήσεις.

**Πίνακας 3. Παράγοντες που επηρεάζουν την ερμηνεία των τιμών CRP** [Das (1985), Strachan, Noakes, Kotzenberg, Nel, DeBeer (1984)]

### 1.5.2 ΤΑ ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ ΚΑΙ ΟΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ ΑΥΤΩΝ

Τα λευκά αιμοσφαίρια ( WBC ) ή λευκοκύτταρα ή λευκά αποτελούν ένα ετερογενές σύνολο κυτταρικών πληθυσμών του αίματος. Αποστολή όλων αυτών των κυττάρων είναι η άμυνα του οργανισμού. Τα λευκά αιμοσφαίρια είναι απαραίτητα για τη σωστή λειτουργία του ανοσοποιητικού, καθώς βοηθούν

στην καταπολέμηση μολύνσεων και άλλων ανωμαλιών στο αίμα, στο μυελό των οστών και στο λεμφικό σύστημα.

Η παραγωγή των λευκών αιμοσφαιρίων γίνεται από το μυελό των οστών και από τα λεμφικά όργανα που εντοπίζονται στους λεμφαδένες, το σπλήνα, τον θύμο, τις αμυγδαλές, τους λεμφικούς σχηματισμούς του εντέρου και άλλων περιοχών. Τα λευκά αιμοσφαίρια μεταναστεύουν από την κυκλοφορία σε ιστούς, που έχουν αλλοιωθεί ή φλεγμαίνουν και απομακρύνουν τα αλλοιωμένα κύτταρα. Κάθε βλαπτικός παράγοντας, ακόμη και το απλό stress ή η ίωση μπορεί να προκαλέσει παροδικά διαταραχή των λευκών αιμοσφαιρίων και να διαταράξει τα αποτελέσματα του check up.

Ο αριθμός των λευκοκυττάρων στο αίμα είναι συχνά ένας δείκτης της νόσου. Υπάρχουν συνήθως μεταξύ  $4 \cdot 10^9$  και  $1.1 \cdot 10^{10}$  λευκά αιμοσφαίρια σε ένα λίτρο αίματος και κυμαίνονται από 7 έως 21 μικρόμετρα σε διάμετρο και αποτελούν περίπου το 1% του αίματος σε έναν υγιή ενήλικα. Οι διαταραχές αυτές κυρίως είναι ποσοτικές, εκδηλώνονται κυρίως ως λευκοκυττάρωση, δηλαδή αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων πάνω από τα ανώτατα όρια ή ως λευκοπενία, δηλαδή μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων κάτω από το κατώτατο όριο.

### **Λευκοκυττάρωση**

Αυξάνονται ( $> 10.200/\mu\text{l}$ ) σε :

- Λοιμώξεις από κόκκους .
- Βακτηρίδια και μύκητες ( ΟΧΙ σε ιογενείς ).
- Φλεγμονώδεις νεκρώσεις ( έμφραγμα μυοκαρδίου , αγγειίτιδες ).
- Μεταβολικές διαταραχές .

- Δηλητηριάσεις.
- Ουρική αρθρίτιδα.
- Οξέωση, ουραιμία.
- Θεραπεία με κορτιζόνη.
- Οξείες αιμορραγίες.
- Επίμονο stress.
- Μυελο – υπερπλαστικά σύνδρομα ( λευχαιμίες ).
- Κακοήθεις νεοπλασίες.

Μικρές αυξήσεις παρατηρούνται και σε ιστικές βλάβες ( εγκαύματα, τραύματα ) καθώς και στην εγκυμοσύνη. Στα αιματολογικά κακοήθη νοσήματα, η αύξηση οφείλεται σε κακοήθη, ανεξέλεγκτη υπερπαραγωγή λευκών αιμοσφαιρίων, λόγω κακοήθους εκτροπής μητρικών κυττάρων.

### **Λευκοπενία**

Ελαττώνονται ( κάτω από 4.000/ml) σε :

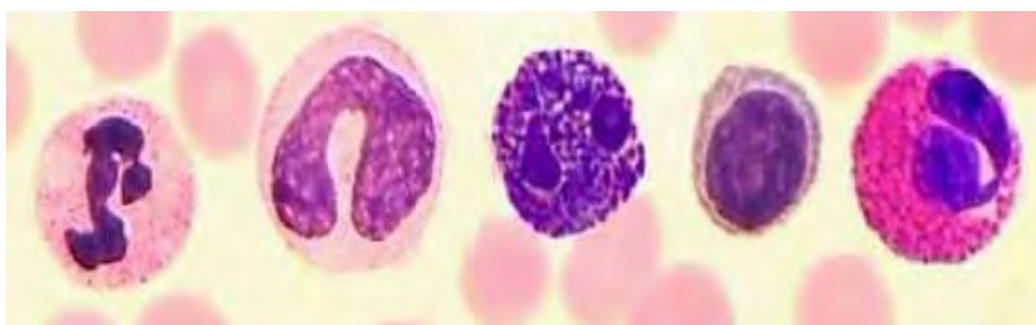
- Λοιμώξεις ( ιογενείς, τύφος, βαριά φυματίωση, ελονοσία, ( kala – azar ).
- Σε αυτοάνοσα νοσήματα, όπως ο λύκος.
- Σε θεραπείες με αντιφλεγμονώδη, αντιθυρεοειδικά, αντιεπιληπτικά κ.ά. φάρμακα.
- Έντονο stress.
- Τοξίνες.
- Παράγοντες διατροφής.

Κάτω από τα 1.500/ml ουδετερόφιλα συγκεκριμένα, έχουμε τη λεγόμενη ουδετεροπενία, μια λευκοπενία που αυξάνει πολύ την πιθανότητα ανάπτυξης

σοβαρών λοιμώξεων ( λόγω απουσίας αμυντικών μηχανισμών ), επικίνδυνων για τη ζωή, ακόμα και από κοινά μικρόβια.

Υπάρχουν πέντε τύποι λευκών αιμοσφαιρίων :

- **Ουδετερόφιλα**, τα οποία αποτελούν το 40 – 75% των λευκών αιμοσφαιρίων.
- **Ηωσινόφιλα**, τα οποία αποτελούν το 5% .
- **Βασεόφιλα**, τα οποία αποτελούν το 0,5%.
- **Λεμφοκύτταρα**, τα οποία αποτελούν το 20 – 50%.
- **Μονοκύτταρα**, τα οποία αποτελούν το 1 – 5%.



### **5 Τύποι λευκών αιμοσφαιρίων : (Ουδετερόφιλα, Ηωσινόφιλα, Βασεόφιλα, Λεμφοκύτταρα, Μονοκύτταρα )**

Καθένας από τους επιμέρους τύπους των λευκών αιμοσφαιρίων διαδραματίζει έναν συγκεκριμένο ρόλο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.

#### **1) Ουδετερόφιλα :**

Τα ουδετερόφιλα παίζουν σημαντικό ρόλο στην καταπολέμηση των λοιμώξεων. Οι οξείες μικροβιακές λοιμώξεις και το τραύμα αυξάνουν την παραγωγή ουδετερόφιλων, με αποτέλεσμα την αύξηση του συνολικού αριθμού

των λευκών αιμοσφαιρίων. Τα ουδετερόφιλα μειώνονται κατά τη λήψη ορισμένων φαρμάκων, σε αυτοάνοσα νοσήματα και σε διαταραχές της λειτουργίας του ανοσοποιητικού ή του μυελού των οστών.

## **2) Ηωσινόφιλα :**

Τα ηωσινόφιλα συνδέονται στενά με τις αλλεργικές αντιδράσεις και την άμυνα κατά των παρασίτων. Αυξάνονται σε αλλεργίες, παρασιτώσεις, διάφορες δερματοπάθειες, σε νοσήματα του αίματος καθώς και σε αυτοάνοσα νοσήματα.

## **3) Βασεόφιλα :**

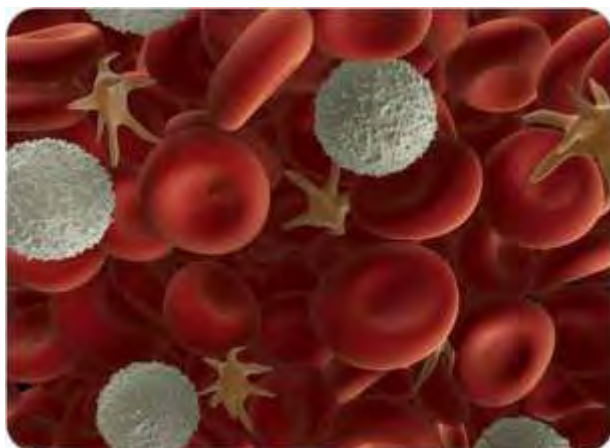
Τα βασεόφιλα συνδέονται με τις αλλεργικές αντιδράσεις.

## **4) Λεμφοκύτταρα :**

Τα λεμφοκύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο κυρίως ενάντια στις ιογενείς λοιμώξεις. Αυξημένα επίπεδα λεμφοκυττάρων παρατηρούνται σε περιπτώσεις ιογενών λοιμώξεων ή σε νοσήματα του αίματος. Τα επίπεδα των λεμφοκυττάρων μειώνονται σε διαταραχές της λειτουργίας του ανοσοποιητικού, κατά τη λήψη φαρμάκων που καταστέλλουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού ( ανοσοκατασταλτικά φάρμακα ) καθώς και επί χημειοθεραπείας.

## **5) Μονοκύτταρα :**

Τα μονοκύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην καταπολέμηση των βακτηρίων. Αυξάνονται σε λοιμώξεις, σε νοσήματα του αίματος καθώς και σε χρόνιες φλεγμονές.



### **Φυσιολογικές- ιδανικές τιμές:**

4.000 – 11.000 /mm<sup>3</sup> (ή 4 – 11 X 10<sup>9</sup> /L)

Ενήλικες/Παιδιά > 2 ετών : 5.000-10.000 /mm<sup>3</sup>

Παιδιά ≤ 2 ετών : 6.200-17.000 /mm<sup>3</sup>

Νεογνά : 9.000-30.000 /mm<sup>3</sup>

Αν ένα άτομο έχει χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, το σώμα του γίνεται επιρρεπές σε σοβαρές ασθένειες και λοιμώξεις. Ο χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων μπορεί να υποδεικνύει την παρουσία ενός πιο σοβαρού προβλήματος υγείας, όπως λευχαιμία, υπερθυρεοειδισμό, απλαστική αναιμία, ή μια μολυσματική ασθένεια.

Ένας ανεπαρκής αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων μπορεί επίσης να είναι μια δυνητικά επικίνδυνη παρενέργεια από τη λήψη ορισμένων φαρμάκων ή από θεραπεία ακτινοβολίας ή χημειοθεραπείας.

Είναι σύνηθες για ένα άτομο με καρκίνο να υποφέρει από χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων. Ένας συγκεκριμένος τύπος καρκίνου, η λευχαιμία, είναι ιδιαίτερα καταστροφική για τα λευκά αιμοσφαίρια και το ανοσοποιητικό σύστημα.

Πολλά άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων αντιψυχωσικών και αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, μπορούν να καταστρέψουν τα λευκά κύτταρα του

αίματος με τη μακροχρόνια χρήση. Οι γιατροί συνήθως συνταγογραφούν την τόνωση του ανοσοποιητικού με φάρμακα για την καταπολέμηση των αρνητικών επιπτώσεων των θεραπειών κατά του καρκίνου, καθώς και άλλων θεραπειών.

Ο χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων μπορεί επίσης να υποδεικνύει την παρουσία μιας σοβαρής βακτηριακής, ιικής ή μυκητιασικής λοίμωξης, που προσβάλλει το ανοσοποιητικό σύστημα, όπως ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV).

Ορισμένες συγγενείς διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου του λύκου και της μυελοϊνωσης, αναγκάζουν το σώμα να επιτεθεί στο δικό του αμυντικό σύστημα, καταστρέφοντας το μυελό των οστών και τα λευκά αιμοσφαίρια. Τα άτομα μπορεί να υποφέρουν από απλαστική αναιμία, μια κατάσταση όπου ο οργανισμός αδυνατεί να παράγει νέα κύτταρα του αίματος. Η έλλειψη βιταμινών ή ανόργανων αλάτων, η γρίπη, ο τυφοειδής πυρετός και η ελονοσία, μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε ένα χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ

Το κεφάλαιο αυτό θα μας απασχολήσει με την πιο καθοριστική εξέταση, που χρησιμοποιούμε για την αναζήτηση και τον προσδιορισμό μιας μικροβιακής λοίμωξης, την προκαλσιτονίνη, η οποία είναι και η βασική έννοια της εργασίας αυτής. Καθώς και το τι ελέγχουμε με την προκαλσιτονίνη, η δομή της και οι φυσιολογικές της τιμές. Τέλος παρουσιάζεται και το υλικό της μελέτης από το οποίο αποτελείται η έρευνά μου αυτή, όσον αφορά τους ασθενείς.

### 2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Η Προκαλσιτονίνη είναι μια πρωτεΐνη που απαρτίζεται από 116 αμινοξέα, αποτελεί την πρόδρομη ουσία της καλσιτονίνης, ορμόνης που παράγεται στα κύτταρα C των παραθυρεοειδών αδένων και εμπλέκεται στην ομοιοστασία του ασβεστίου. Η προκαλσιτονίνη προέρχεται από τη δράση μιας ενδοπεπτιδάσης στην προ-προκαλσιτονίνη. Η φυσιολογική σημασία και η ρύθμιση της προκαλσιτονίνης δεν έχουν επαρκώς αναγνωριστεί. Κατά διάφορες υποθέσεις, η προκαλσιτονίνη εμπλέκεται στον μεταβολισμό του ασβεστίου, στο δίκτυο των κυτοκινών και τη ρύθμιση του NO, καθώς και στις επιδράσεις των παυσίπων. Δεν υπάρχει ένζυμο στον οργανισμό που να αποσυνθέτει την προκαλσιτονίνη. Επομένως, εάν η προκαλσιτονίνη εισέλθει στην κυκλοφορία, παραμένει αμετάβλητη, με χρόνο ημιζωής, περίπου 30 ώρες, χωρίς να υπάρχουν ενδείξεις ότι συνδέεται με επιφανειακούς κυτταρικούς ειδικούς ή μη ειδικούς, υποδοχείς.

Η προκαλσιτονίνη, επίσης παράγεται από τα νευροενδοκρινικά κύτταρα του πνεύμονα και του εντέρου και απελευθερώνεται κατά τις αντιδράσεις οξείας φάσεως σε απάντηση σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, ιδίως τις

οφειλόμενες σε μικροβιακές λοιμώξεις. Τα αυξημένα επίπεδα της προκαλσιτονίνης, κατά τη διάρκεια φλεγμονής, συνδέονται με βακτηριακές ενδοτοξίνες και κυτοκίνες της φλεγμονής. Η αύξηση της προκαλσιτονίνης σε μη μικροβιακής αιτιολογίας φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως σε ιογενείς λοιμώξεις και αυτοάνοσα νοσήματα και χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις, είναι πολύ λιγότερο εμφανής και σπάνια  $>0.5$  ng/ml. Η προκαλσιτονίνη που απελευθερώνεται ως παράγων οξείας φάσεως, δεν απολήγει σε αύξηση των επιπέδων καλσιτονίνης.

Έχει δειχθεί ότι ασθενείς σε σήψη, με υψηλότερες συγκεντρώσεις προκαλσιτονίνης, συνδέονται με μεγαλύτερο κίνδυνο εξελίξεως σε σοβαρή σήψη και σηπτικό shock, επιδεινώνοντας, έτσι, την πρόγνωση. Οι τοπικές μικροβιακές λοιμώξεις δεν συνεπάγονται αύξηση των συγκεντρώσεων προκαλσιτονίνης. Οι συγκεντρώσεις προκαλσιτονίνης μειώνονται, όταν υποστραφεί η λοίμωξη και οι σοβαρές λοιμώξεις και φλεγμονώδεις καταστάσεις. Η επιμονή υψηλών συγκεντρώσεων προκαλσιτονίνης, εν τούτοις, παρά την υποστρόφη της λοίμωξης, προαγγέλλει επερχόμενη νέα, δευτεροπαθή λοίμωξη. [Maruna, Nedelnikova, Gurlich (2000)].

## **2.2 ΤΙ ΕΛΕΓΧΟΥΜΕ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ;**

Η δοκιμασία αυτή μετράει το ποσό της προκαλσιτονίνης στο αίμα. Το δείγμα που χρειάζεται για την εξέταση αυτή είναι φλεβικό αίμα. Η προκαλσιτονίνη είναι πρόδρομος της ορμόνης καλσιτονίνης, που εκκρίνεται από το θυρεοειδή αδέν. Φυσιολογικά, παράγεται από τα κύτταρα C του θυρεοειδούς και υπάρχει σε μικρές ποσότητες στο αίμα. Παρόλα αυτά, μπορεί να παράγεται και από άλλα κύτταρα στον οργανισμό με την επίδραση έντονου στρες, ιδίως

σε συστηματικές βακτηριακές λοιμώξεις. Άλλα ερεθίσματα είναι λοιμώξεις από άλλες αιτίες, καταστροφή ιστών λόγω τραυματισμού, χειρουργείο, παγκρεατίτιδα, εγκαύματα, καρδιογενής καταπληξία και οξεία απόρριψη οργάνου μετά από μεταμόσχευση.

Τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης στο αίμα αυξάνουν σημαντικά και γρήγορα, όταν ένας ασθενής έχει σήψη. Δεν είναι τόσο ανεβασμένα σε ασθενείς με ιογενείς λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες, όπως οι προαναφερθείσες, που κι αυτές μπορούν να εκδηλωθούν με τα ίδια συμπτώματα, όπως και η σήψη. Η διαφορά αυτή δίνει στην προκαλσιτονίνη τη δυνατότητα να μπορεί να χρησιμοποιείται για την έγκαιρη διάγνωση βαριάς λοίμωξης σε πρώιμα στάδια και στο διαχωρισμό ανάμεσα σε βακτηριακές λοιμώξεις και άλλες νόσους που μπορεί να εκδηλώνονται με συμπτωματολογία σήψης.

Η εξέταση μέτρησης της προκαλσιτονίνης είναι σχετικά πρόσφατη, αλλά η χρήση της αυξάνει συνεχώς. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει τη χρησιμότητά της να εκτιμήσει τον κίνδυνο κάποιος βαριά ασθενής να αναπτύξει συστηματική βακτηριακή λοίμωξη. Έχει μελετηθεί κυρίως σε ασθενείς που προσέρχονται στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών ή που νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας με συμπτωματολογία που μπορεί να οφείλεται σε σηψαιμία. Για διαγνωστικούς λόγους χρησιμοποιείται καλύτερα την πρώτη ημέρα που προσέρχεται ο ασθενής. Αργότερα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία. Η προκαλσιτονίνη μπορεί να παραγγελθεί μαζί με άλλες διαγνωστικές εξετάσεις, όπως η CRP, η γενική αίματος, η καλλιέργεια αίματος, για να βοηθήσει το γιατρό να αποκλείσει σήψη, βακτηριακή μηνιγγίτιδα ή βακτηριακή πνευμονία σε βαριά ασθενείς αλλά και σε παιδιά με εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας. Καμιά

φορά, η προκαλσιτονίνη μπορεί να παραγγέλλεται ανά διαστήματα στον ίδιο ασθενή, βοηθώντας το γιατρό να ελέγξει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Η δοκιμασία της προκαλσιτονίνης παραγγέλλεται μαζί με άλλες δοκιμασίες, όταν ένας βαριά ασθενής έχει συμπτωματολογία συστηματικής ή σοβαρής βακτηριακής λοίμωξης. Όταν παραγγέλλεται, αυτό τυπικά γίνεται μέσα στην πρώτη ημέρα που ο ασθενής προσέρχεται στο νοσοκομείο.

Επιπλοκές σηψαιμίας :

- Υψηλός πυρετός με ρίγος
- Ναυτία
- Ταχύπνοια, ταχυκαρδία
- Σύγχυση
- Ολιγουρία

Πιο σοβαρό σύμπτωμα ακόμη είναι ο σχηματισμός σε όλο το σώμα μικρών θρόμβων αίματος στα μικρά αγγεία. Ένα ή περισσότερα όργανα μπορεί να σταματήσουν να λειτουργούν οδηγώντας σε πολυοργανική ανεπάρκεια ή και επικίνδυνη πτώση της αρτηριακής πίεσης. Σπανιότερα, μπορεί να παραγγέλλεται ανά διαστήματα για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας σε ασθενή με σήψη.

Χαμηλά επίπεδα προκαλσιτονίνης σε έναν βαριά ασθενή σχετίζονται με χαμηλό κίνδυνο σηψαιμίας, βαριά σηψαιμίας ή / και σηπτικής καταπληξίας, χωρίς να αποκλείουν τις παρακάτω καταστάσεις. Χαμηλές συγκεντρώσεις υποδηλώνουν εντοπισμένη λοίμωξη που δεν είναι συστηματική ή καινούρια συστηματική λοίμωξη ( σε διάστημα λιγότερο των έξι ωρών ). Ακόμη, μπορεί να υποδεικνύουν ότι τα συμπτώματα του ασθενούς το πιθανότερο οφείλονται

σε άλλη αιτιολογία, όπως ιογενή λοίμωξη, τραύμα, χειρουργική επέμβαση ή απόρριψη μοσχεύματος.

Υψηλά επίπεδα υποδηλώνουν υψηλή πιθανότητα σήψης, που είναι συνηθέστερα βακτηριακής αιτιολογίας. Επίσης, υποδεικνύουν υψηλή πιθανότητα η σήψη να προχωρήσει σε βαριά σηψαιμία και σηπτική καταπληξία. Μέτριες αυξήσεις της προκαλσιτονίνης μπορεί να οφείλονται σε μη λοιμώδη αίτια ή σε πρώιμη λοίμωξη και θα πρέπει να τα λαμβάνει ο γιατρός υπόψη του με προσοχή. Προοδευτικώς μειωμένα επίπεδα προκαλσιτονίνης σε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία για βαριά βακτηριακή φλεγμονή, υποδηλώνουν ανταπόκριση στη θεραπεία.

Η δοκιμασία μέτρησης της προκαλσιτονίνης δεν μπορεί να υποκαταστήσει άλλες εργαστηριακές μεθόδους. Περισσότερο προσφέρει επιπλέον πληροφορίες, που μπορεί να βοηθήσουν στην έγκαιρη χορήγηση της κατάλληλης αγωγής. Η πρώιμη ανίχνευση συστηματικών βακτηριακών λοιμώξεων, όπως η βακτηριακή πνευμονία και η βακτηριακή μηνιγγίτιδα είναι πολύ σημαντικές, γιατί οι παραπάνω καταστάσεις μπορεί να γίνουν απειλητικές για τη ζωή και η έγκαιρη έναρξη αγωγής είναι εξαιρετικά σημαντική. Εξάλλου, η χορήγηση αντιβιοτικών σε καταστάσεις που αυτά δεν είναι απαραίτητα μπορεί να προκαλέσει καθυστερήσεις στη σωστή αγωγή, ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής και ανώφελο κόστος.

## **2.3 ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

Η έρευνα αποτελείται από υλικό που συλλέχθηκε από τον Ιανουάριο 2016 έως το Δεκέμβριο 2016. Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 2160 ασθενείς, άντρες και γυναίκες, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

του Γενικού Νοσοκομείου Λαμίας, ασθενείς που εισήρθαν στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύονταν στην Παθολογική κλινική καθώς και σε άλλες κλινικές. Από αυτούς οι 1245 ήταν άντρες και οι 915 ήταν γυναίκες. Η ηλικία κυμαινόταν από 13 έως 97 έτη. Σε όλους τους ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη καταγράφηκαν οι τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων, οι τιμές της CRP και της προκαλσιτονίνης, γίνονταν η λήψη των αιμοκαλλιιεργειών, έβγαιναν τα αποτελέσματα αυτών και τέλος είχαμε τα αποτελέσματα των αντιβιογραμμάτων σε συνδυασμό με τα φαινοτυπικά τεστ, η έκβαση, η ηλικία και το φύλο.

## **2.4 ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΠΡΟΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗΣ**

Στον υγιή φυσιολογικό ενήλικα, η καλσιτονίνη παράγεται και εκκρίνεται από τα κύτταρα C του θυρεοειδούς αδένος, μετά από ειδική ενδοκυττάρια πρωτεολυτική κατεργασία της προορμόνης της. Η προκαλσιτονίνη ( PCT ) είναι μια πρωτεΐνη 116 αμινοξέων, με μοριακό βάρος 13 kDa. Στο μόριό της εμπεριέχεται η αλληλουχία της ορμόνης καλσιτονίνης από τη θέση 60 ως τη θέση 91 ( 32 αμινοξέα ).

Η πρωτεϊνόςύνθεση της PCT και της καλσιτονίνης αρχίζει με τη μεταγραφή του CALC-I γονιδίου και τη μετάφρασή του σε μια πρωτεΐνη 141 αμινοξέων, μοριακού βάρους περίπου 16 kDa, την προ-προκαλσιτονίνη. Από αυτή, με ειδική πρωτεόλυση που λαμβάνει χώρα στο ενδοπλασματικό δίκτυο του κυττάρου, απελευθερώνεται η PCT (116 αμινοξέα). Από τις διαδοχικές διασπάσεις της PCT στα νευροενδοκρινικά κύτταρα του θυρεοειδούς, του πνεύμονα και του παγκρέατος, προκύπτουν τελικά τρία μόρια :

1. Η καλσιτονίνη (32 αμινοξέα).

2. Η κατακαλσίνη (21 αμινοξέα).
3. Ένα αμινοτελικό τμήμα , που ονομάζεται αμινοπροκαλσιτονίνη (57 αμινοξέα). [Le Moullec, Jullienne, Chenais, Lasmoles, Guliana, Milhaud (1984)]

## 2.5 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ

Οι φυσιολογικές τιμές της PCT στον ορό και το πλάσμα σε υγιή άτομα είναι από 0.1 έως και 0.5 ng/ml . Τιμές πάνω από 5 ng/ml θεωρούνται υψηλές . Όσον αφορά τιμές που υπερβαίνουν τα 10 ng/ml και φτάνουν κάποιες φορές έως και 100 ng/ml , θεωρούνται πολύ υψηλές και σύμφωνα με κάποιους ειδικούς αποτελούν αποκλειστικά ένδειξη βαρειάς σήψης ή σηπτικού shock. [Meisner (2000)]

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Στο παρακάτω κεφάλαιο έχουμε μια περιγραφική στατιστική ανάλυση. Για το σύνολο των κατηγορικών μεταβλητών έχουν καταγραφεί οι απόλυτες (n) και σχετικές (%) συχνότητες, ενώ για τις ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση, η διάμεση τιμή, η ελάχιστη τιμή, η μέγιστη τιμή και το εύρος. Έπειτα ακολουθούν τα αποτελέσματα, όσον αφορά το φύλο και το τμήμα νοσηλείας των ασθενών, οι αιμοκαλλιέργειες καθώς και ποια μικρόβια συναντάμε συχνότερα. Τέλος έχουμε τα αποτελέσματα για την ηλικία των ασθενών, την PCT τους, τα λευκά αιμοσφαίριά τους και τη CRP τους.

### 3.1 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για το σύνολο των κατηγορικών μεταβλητών έχουν καταγραφεί οι απόλυτες (n) και σχετικές (%) συχνότητες, ενώ για τις ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται η μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεση τιμή, ελάχιστη τιμή, μέγιστη τιμή και εύρος.

Για τη διερεύνηση της ύπαρξης σχέσης μεταξύ μιας ποσοτικής μεταβλητής και μιας διχοτόμου μεταβλητής χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Mann-Whitney. Για τη διερεύνηση της ύπαρξης σχέσης μεταξύ μιας ποσοτικής μεταβλητής και μιας κατηγορικής μεταβλητής με  $>2$  κατηγορίες χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Kruskal-Wallis. Για τη διερεύνηση της ύπαρξης σχέσης μεταξύ δυο ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman (Spearman's correlation coefficient). Η εφαρμογή μη παραμετρικών μεθόδων για τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων οφείλεται στη μη καλή προσαρμογή των δεδομένων σε γνωστή κατανομή.

Στην περίπτωση που  $>2$  ανεξάρτητες μεταβλητές προέκυψαν στατιστικά σημαντικές στο επίπεδο σημαντικότητας 10% στη διμεταβλητή ανάλυση,



εφαρμόστηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση (multiple linear regression) με εξαρτημένη μεταβλητή την PCT. Στην περίπτωση αυτή, εφαρμόστηκε η μέθοδος της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με την προς τα πίσω διαγραφή των μεταβλητών (backward stepwise linear regression). Αναφορικά με την πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση, παρουσιάζονται οι συντελεστές b (coefficients' beta), τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης και οι τιμές p. Η PCT δεν ακολουθούσε την κανονική κατανομή και για τον λόγο αυτόν στην παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε ο λογάριθμος της PCT που ακολουθούσε την κανονική κατανομή. Παρουσιάζονται τα απολογαριθμισμένα αποτελέσματα για καλύτερη κατανόηση.

Το αμφίπλευρο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε ίσο με 0,05. Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο *IBM SPSS 21.0*.

Λόγω του μικρού αριθμού ατόμων σε αρκετές κλινικές, οι κλινικές με <20 ασθενείς συγχωνεύτηκαν σε μια κατηγορία για την πραγματοποίηση ελέγχου συσχετίσεων.

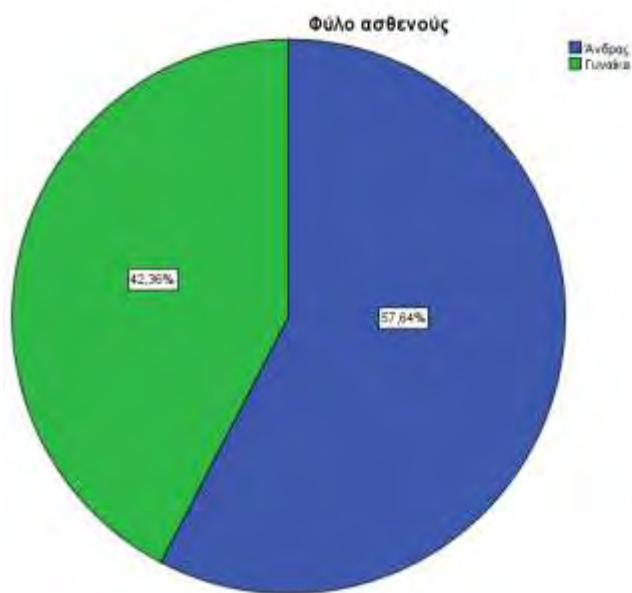
### 3.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο υπό μελέτη πληθυσμός περιλαμβάνει 2160 ασθενείς. Στον Πίνακα 4 και στα Γραφήματα 5 και 6 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για το φύλο και το τμήμα νοσηλείας των ασθενών. Το 57,6% των ασθενών ήταν άνδρες ενώ το 42,4% ήταν γυναίκες. Όσον αφορά τις κλινικές, στις οποίες νοσηλεύτηκαν οι 2160 ασθενείς, οι περισσότεροι ασθενείς νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ (42,4%), στην Παθολογική (35%), στην ΜΑΦ (7,7%) και στο ΤΕΠ Παθολογικό (6%).

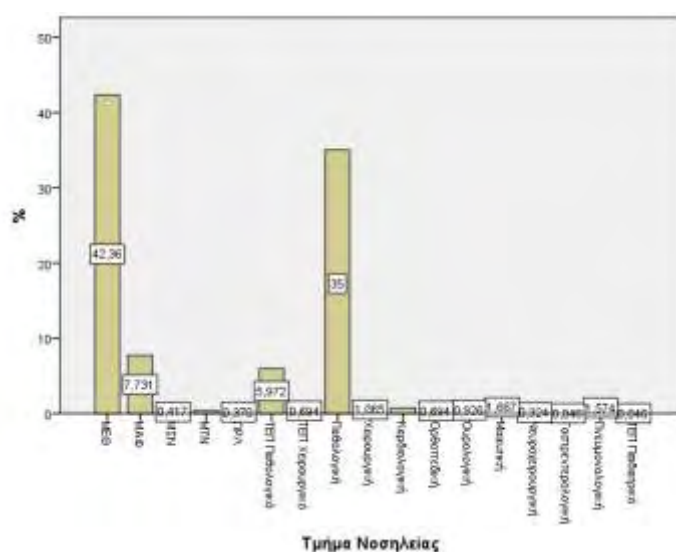
Χαρακτηριστικό	N	%
Φύλο		

Άνδρες	1245	57,6
Γυναίκες	915	42,4
<b>Τμήμα νοσηλείας</b>		
ΜΕΘ	915	42,4
ΜΑΦ	167	7,7
ΜΣΝ	9	0,4
MTN	8	0,4
ΩΡΛ	8	0,4
ΤΕΠ Παθολογικό	129	6,0
ΤΕΠ Χειρουργικό	15	0,7
Παθολογική	756	35,0
Χειρουργική	23	1,1
Καρδιολογική	16	0,7
Ορθοπαιδική	15	0,7
Ουρολογική	20	0,9
Μαιευτική	36	1,7
Νευροχειρουργική	7	0,3
Γαστρεντερολογική	1	0,04
Πνευμονολογική	34	1,6
ΤΕΠ Παιδιατρικό	1	0,04

**Πίνακας 4. Φύλο και τμήμα νοσηλείας των ασθενών.**



**Γράφημα 5. Κυκλικό διάγραμμα για το φύλο των ασθενών.**



**Γράφημα 6. Ραβδόγραμμα για το τμήμα νοσηλείας των ασθενών.**

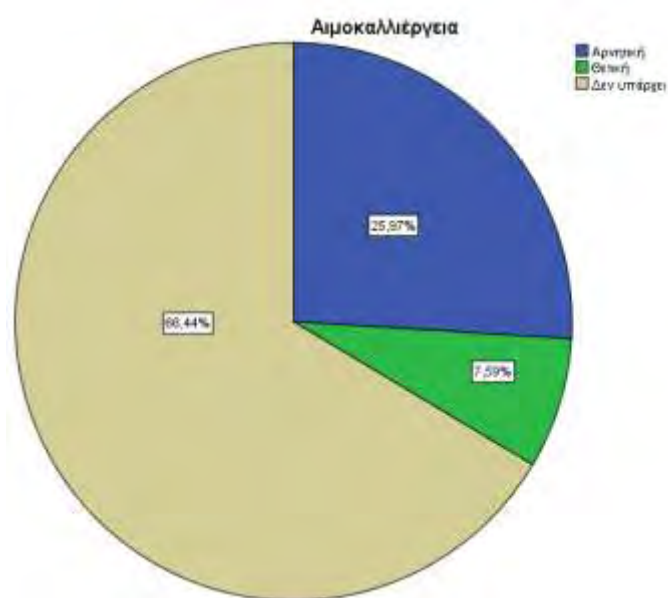
Στον Πίνακα 7 και στα Γραφήματα 8 και 9 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για τις αιμοκαλλιέργειες των ασθενών, όπου σε άλλους ασθενείς δεν είχε αποσταλεί καθόλου αιμοκαλλιέργεια προς εξέταση, σε άλλους ασθενείς ήταν αρνητική, δηλαδή δεν υπήρχε κάποιο μικρόβιο και τέλος σε άλλους ασθενείς ήταν θετική, δηλαδή

υπήρχε ένα ή περισσότερα μικρόβια, όπου και ακολουθούσε περαιτέρω διαδικασία ταυτοποίησης των μικροβίων, ώστε να έχουμε το ανάλογο αντιβιογράμμα. Στο 66,4% των ασθενών δεν υπήρχε καλλιέργεια, στο 26% ήταν αρνητική και στο 7,6% ήταν θετική. Όσον αφορά τα μικρόβια, τα συχνότερα ήταν τα εξής: **Cons, E. Coli, Staphylococcus Epidermidis, Gram(+) κόκκος, Klebsiella Pneumoniae, Staphylococcus Aureus και Staphylococcus Capitis.**

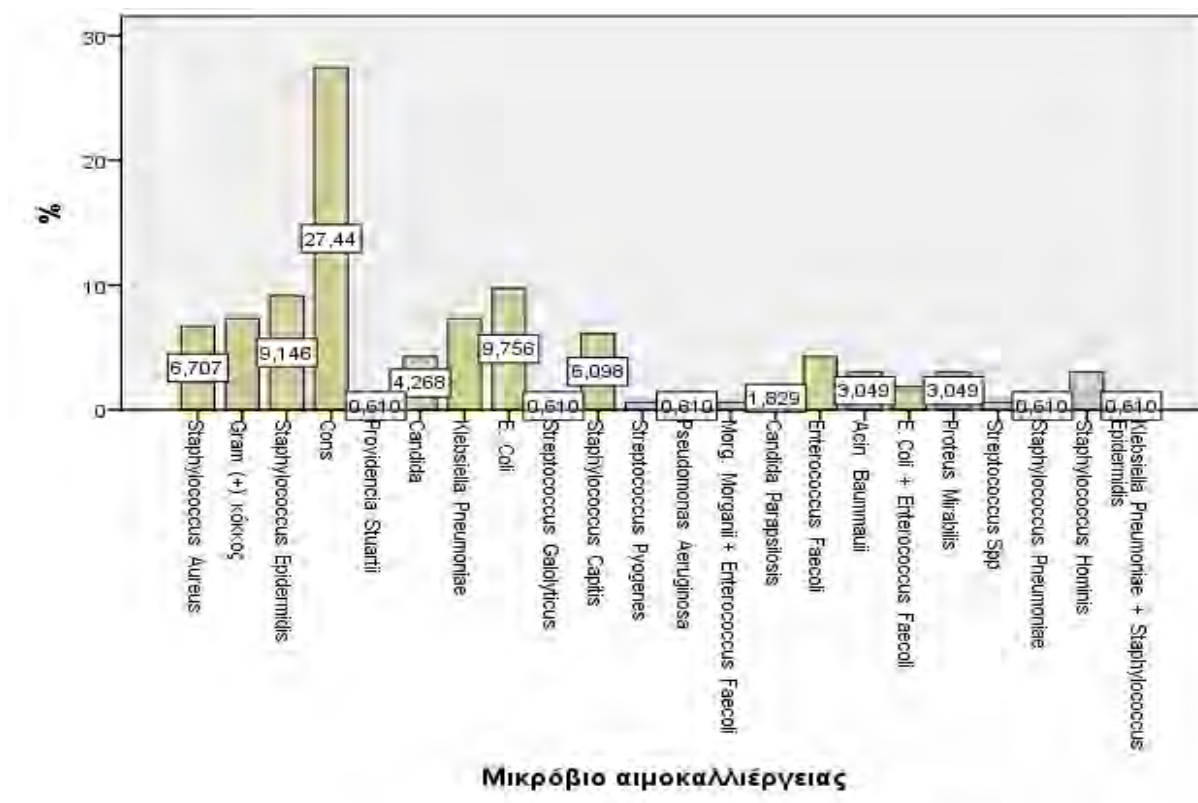
<b>Χαρακτηριστικό</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Αιμοκαλλιέργεια</b>		
Αρνητική	561	26,0
Θετική	164	7,6
Δεν υπήρχε	1435	66,4
<b>Μικρόβιο αιμοκαλλιέργειας</b>		
<b>Staphylococcus Aureus</b>	<b>11</b>	<b>6,7</b>
<b>Gram (+) κόκκος</b>	<b>12</b>	<b>7,3</b>
<b>Staphylococcus Epidermidis</b>	<b>15</b>	<b>9,1</b>
<b>Cons</b>	<b>45</b>	<b>27,4</b>
Providencia Stuartii	1	0,6
Candida	7	4,3
<b>Klebsiella Pneumoniae</b>	<b>12</b>	<b>7,3</b>
<b>E. Coli</b>	<b>16</b>	<b>9,8</b>
Streptococcus Galolyticus	1	0,6
<b>Staphylococcus Capitis</b>	<b>10</b>	<b>6,1</b>
Streptococcus Pyogenes	1	0,6
Pseudomonas Aeruginosa	1	0,6
Morg. Morganii + Enterococcus Faecoli	1	0,6
Candida Parapsilosis	3	1,8
Enterococcus Faecoli	7	4,3
Acin Baumannii	5	3,0
E. Coli + Enterococcus Faecoli	3	1,8

Proteus Mirabilis	5	3,0
Streptococcus Spp	1	0,6
Staphylococcus Pneumoniae	1	0,6
Staphylococcus Hominis	5	3,0
Klebsiella Pneumoniae και Staphylococcus Epidermidis	1	0,6

**Πίνακας 7. Τα αποτελέσματα για τις αιμοκαλλιέργειες των ασθενών.**



**Γράφημα 8. Κυκλικό διάγραμμα για τις αιμοκαλλιέργειες των ασθενών.**



Γράφημα 9. Ραβδόγραμμα για το μικρόβιο της καλλιέργειας των ασθενών.

Στον Πίνακα 10 και στα Γραφήματα 11 έως 14 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για την **ηλικία των ασθενών**, όπου οι ηλικίες κυμαίνονται από 13 έως και 97 ετών, την **PCT των ασθενών**, όπου οι φυσιολογικές τιμές της στον ορό και το πλάσμα σε υγιή άτομα είναι από 0.1 έως και 0.5 ng/ml, τα **λευκά αιμοσφαίρια των ασθενών**, όπου οι φυσιολογικές τιμές τους κυμαίνονται από 4.000 – 11.000 /mm<sup>3</sup> (ή 4 – 11 X 10<sup>9</sup> /L) γενικώς και ειδικότερα στους Ενήλικες/Παιδιά > 2 ετών : 5.000-10.000 /mm<sup>3</sup>, στα Παιδιά ≤ 2 ετών : 6.200-17.000 /mm<sup>3</sup> και στα Νεογνά : 9.000-30.000 /mm<sup>3</sup> και τέλος την **CRP των ασθενών**, όπου τα περισσότερα φυσιολογικά άτομα έχουν στο πλάσμα φυσιολογικές τιμές 3mg/L ή μικρότερες.

Χαρακτηριστικό	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Διάμεσος	Εύρος	Συντελεστής ασυμμετρίας	Συντελεστής κύρτωσης	1ο τεταρτημόριο	3ο τεταρτημόριο
Ηλικία	66,0	16,8	69	84	-0,8	0,24	57	79

PCT	7,9	25,9	0,7	199,95	5,6	33,8	0,15	3,5
Λευκά αιμοσφαίρια	13.416	8279	11.560	86.780	2,3	10,2	8102	16.812
CRP	119,3	80,4	106,4	249,3	0,3	-1,2	50,8	183,9

**Πίνακας 10. Τα αποτελέσματα για την ηλικία, την PCT, τα λευκά αιμοσφαίρια και την CRP των ασθενών.**

Σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα, διαπιστώνουμε τα ακόλουθα:

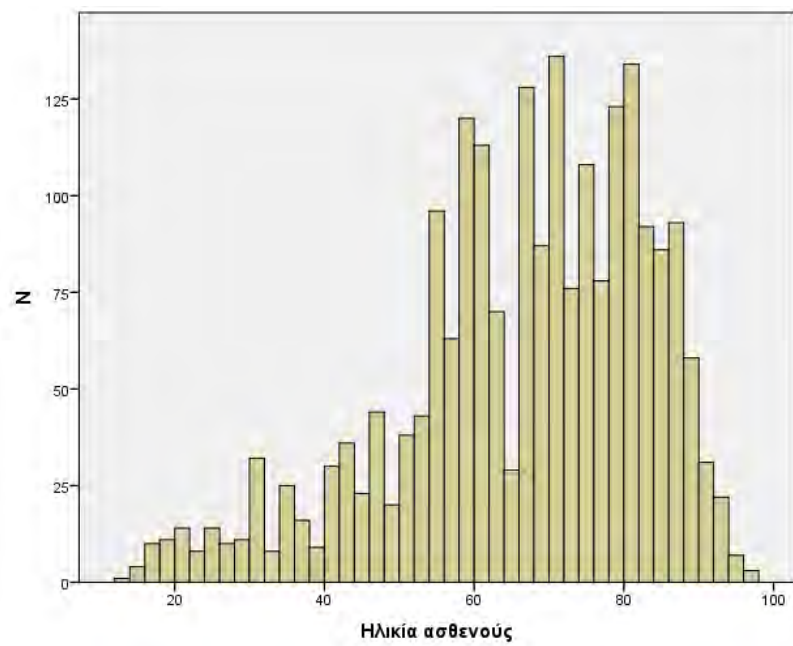
- ένας αναμενόμενος αριθμός ηλικίας για έναν τυχαία επιλεγόμενο ασθενή (εκ των ασθενών της μελέτης) είναι ίσος με 66 έτη.
- η διάμεσος των μετρήσεων που αναφέρονται στην ηλικία είναι ίση με 69 έτη, που πρακτικά σημαίνει ότι στο 50% των δειγματικών δεδομένων η ηλικία των ασθενών δεν ξεπερνούσε τα 69 έτη.
- η τυπική απόκλιση της ηλικίας είναι ίση με 16,8, που πρακτικά σημαίνει ότι μία αναμενόμενη διαφορά της ηλικίας σε έναν τυχαία επιλεγόμενο ασθενή έναντι της μέσης ηλικίας όλων των ασθενών είναι ίση με 16,8 έτη.
- το εύρος των μετρήσεων που αναφέρονται στην ηλικία είναι ίσο με 84 έτη, που πρακτικά σημαίνει ότι η μεγαλύτερη διαφορά μεταξύ 2 ασθενών ως προς την ηλικία είναι ίση με 84 έτη.
- το 1ο τεταρτημόριο των μετρήσεων που αφορούν την ηλικία είναι ίσο με 57 έτη, που πρακτικά σημαίνει ότι 1 στους 4 ασθενείς παρουσιάζει ηλικία το πολύ ίση με 57 έτη.
- το 3ο τεταρτημόριο των μετρήσεων που αφορούν την ηλικία είναι ίσο με 79 έτη, που πρακτικά σημαίνει ότι 1 στους 4 ασθενείς παρουσιάζει ηλικία τουλάχιστον ίση με 79 έτη.

- Οι συντελεστές ασυμμετρίας και κύρτωσης ήταν μεταξύ -1 και +1 για την ηλικία. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι οι καταγραφές που αφορούν την ηλικία παρουσιάζουν φυσιολογική (κανονική) συγκέντρωση γύρω από την κορυφή του δείγματος.
- ένας αναμενόμενος αριθμός PCT για έναν τυχαία επιλεγόμενο ασθενή (εκ των ασθενών της μελέτης) είναι ίσος με 7,9.
- η διάμεσος των μετρήσεων που αναφέρονται στην PCT είναι ίση με 0,7, που πρακτικά σημαίνει ότι στο 50% των δειγματικών δεδομένων η PCT των ασθενών δεν ξεπερνούσε το 0,7.
- η τυπική απόκλιση της PCT είναι ίση με 25,9, που πρακτικά σημαίνει ότι μία αναμενόμενη διαφορά της PCT σε έναν τυχαία επιλεγόμενο ασθενή έναντι της μέσης PCT όλων των ασθενών είναι ίση με 25,9.
- το εύρος των μετρήσεων που αναφέρονται στην PCT είναι ίσο με 199,95, που πρακτικά σημαίνει ότι η μεγαλύτερη διαφορά μεταξύ 2 ασθενών ως προς την PCT είναι ίση με 199,95.
- το 1ο τεταρτημόριο των μετρήσεων που αφορούν την PCT είναι ίσο με 0,15, που πρακτικά σημαίνει ότι 1 στους 4 ασθενείς παρουσιάζει PCT το πολύ ίση με 0,15.
- το 3ο τεταρτημόριο των μετρήσεων που αφορούν την PCT είναι ίσο με 3,5, που πρακτικά σημαίνει ότι 1 στους 4 ασθενείς παρουσιάζει PCT τουλάχιστον ίση με 3,5.
- Οι συντελεστές ασυμμετρίας και κύρτωσης δεν είναι μεταξύ -1 και +1 για την PCT. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι οι καταγραφές που αφορούν την PCT δεν παρουσιάζουν φυσιολογική (κανονική) συγκέντρωση γύρω από την κορυφή του δείγματος.

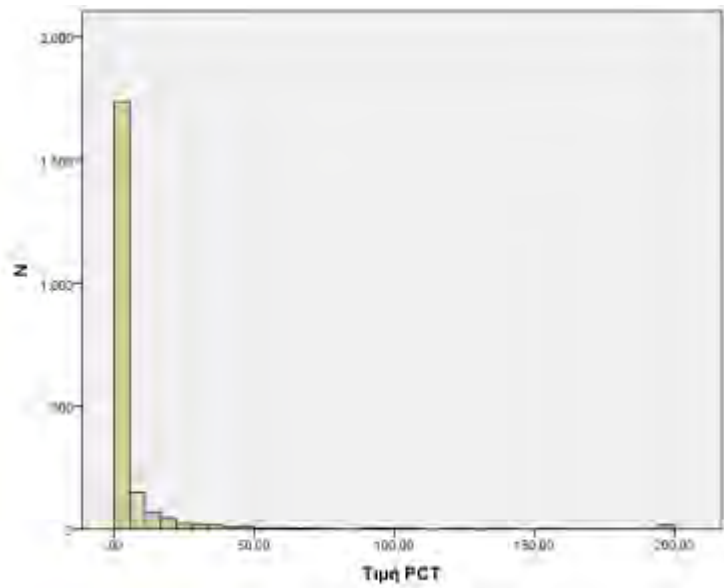


- ένας αναμενόμενος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων για έναν τυχαία επιλεγόμενο ασθενή (εκ των ασθενών της μελέτης) είναι ίσος με 13.416.
- η διάμεσος των μετρήσεων που αναφέρονται στον αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων είναι ίση με 11.560, που πρακτικά σημαίνει ότι στο 50% των δειγματικών δεδομένων ο αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων των ασθενών δεν ξεπερνούσε το 11.560.
- η τυπική απόκλιση του αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων είναι ίση με 8279, που πρακτικά σημαίνει ότι μία αναμενόμενη διαφορά του αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων σε έναν τυχαία επιλεγόμενο ασθενή έναντι του μέσου αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων όλων των ασθενών είναι ίση με 8279.
- το εύρος των μετρήσεων που αναφέρονται στον αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων είναι ίσο με 86.780, που πρακτικά σημαίνει ότι η μεγαλύτερη διαφορά μεταξύ 2 ασθενών ως προς τον αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων είναι ίση με 86.780.
- το 1ο τεταρτημόριο των μετρήσεων που αφορούν τον αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων είναι ίσο με 8102, που πρακτικά σημαίνει ότι 1 στους 4 ασθενείς παρουσιάζει αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων το πολύ ίσο με 8102.
- το 3ο τεταρτημόριο των μετρήσεων που αφορούν τον αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων είναι ίσο με 16.812, που πρακτικά σημαίνει ότι 1 στους 4 ασθενείς παρουσιάζει αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων τουλάχιστον ίσο με 16.812.
- Οι συντελεστές ασυμμετρίας και κύρτωσης δεν είναι μεταξύ -1 και +1 για τον αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι οι καταγραφές που αφορούν τα λευκά αιμοσφαίρια δεν παρουσιάζουν φυσιολογική (κανονική) συγκέντρωση γύρω από την κορυφή του δείγματος.

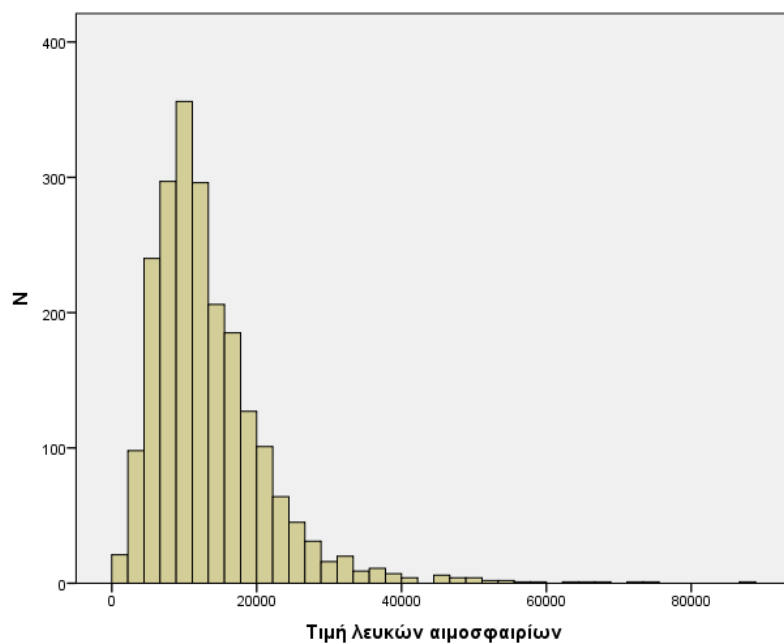
- ένας αναμενόμενος αριθμός CRP για έναν τυχαία επιλεγόμενο ασθενή (εκ των ασθενών της μελέτης) είναι ίσος με 119,3.
- η διάμεσος των μετρήσεων που αναφέρονται στην CRP είναι ίση με 106,4, που πρακτικά σημαίνει ότι στο 50% των δειγματικών δεδομένων η CRP των ασθενών δεν ξεπερνούσε το 106,4.
- η τυπική απόκλιση της CRP είναι ίση με 80,4, που πρακτικά σημαίνει ότι μία αναμενόμενη διαφορά της CRP σε έναν τυχαία επιλεγόμενο ασθενή έναντι της μέσης CRP όλων των ασθενών είναι ίση με 80,4.
- το εύρος των μετρήσεων που αναφέρονται στην CRP είναι ίσο με 249,3, που πρακτικά σημαίνει ότι η μεγαλύτερη διαφορά μεταξύ 2 ασθενών ως προς την CRP είναι ίση με 249,3.
- το 1ο τεταρτημόριο των μετρήσεων που αφορούν την CRP είναι ίσο με 50,8, που πρακτικά σημαίνει ότι 1 στους 4 ασθενείς παρουσιάζει CRP το πολύ ίση με 50,8.
- το 3ο τεταρτημόριο των μετρήσεων που αφορούν την CRP είναι ίσο με 183,9, που πρακτικά σημαίνει ότι 1 στους 4 ασθενείς παρουσιάζει CRP τουλάχιστον ίση με 183,9.
- Οι συντελεστές ασυμμετρίας και κύρτωσης είναι μεταξύ -1 και +1 για την CRP. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι οι καταγραφές που αφορούν την CRP παρουσιάζουν φυσιολογική (κανονική) συγκέντρωση γύρω από την κορυφή του δείγματος.



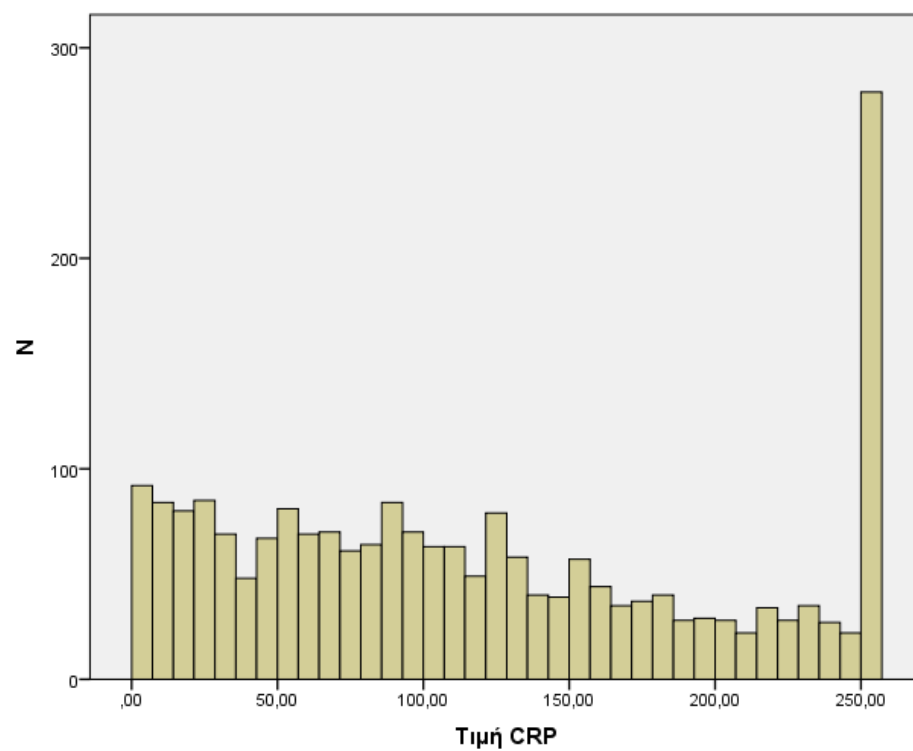
**Γράφημα 11. Ιστόγραμμα της ηλικίας των ασθενών.**



**Γράφημα 12. Ιστόγραμμα της PCT των ασθενών.**



**Γράφημα 13. Ιστόγραμμα των λευκών αιμοσφαιρίων των ασθενών.**



**Γράφημα 14. Ιστόγραμμα της CRP των ασθενών.**

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΕΠΑΓΩΓΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Στο τελευταίο αυτό κεφάλαιο παρουσιάζονται οι διμεταβλητές συσχετίσεις ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές και την τιμή PCT. Έπειτα από τη διμεταβλητή ανάλυση προέκυψε στατιστική σχέση στο επίπεδο του 0.05 μεταξύ της PCT και 5 ανεξάρτητων μεταβλητών, με αποτέλεσμα να εφαρμοστεί πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση.

### 4.1 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στον Πίνακα 15 παρουσιάζονται οι διμεταβλητές συσχετίσεις ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές και την τιμή PCT. Για τη διερεύνηση της ύπαρξης σχέσης μεταξύ PCT (ποσοτικής μεταβλητής που δεν ακολουθεί την κανονική κατανομή) και του φύλου (δихοτόμου μεταβλητής) χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Mann-Whitney. Για τη διερεύνηση της ύπαρξης σχέσης μεταξύ PCT (ποσοτικής μεταβλητής) και τμήματος νοσηλείας (κατηγορικής μεταβλητής με >2 κατηγορίες) χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Kruskal-Wallis. Για τη διερεύνηση της ύπαρξης σχέσης μεταξύ PCT και ηλικίας, λευκών αιμοσφαιρίων και CRP (δύο ποσοτικών μεταβλητών που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή) χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman (Spearman's correlation coefficient).

Η μηδενική υπόθεση για το φύλο είναι ότι οι άνδρες και οι γυναίκες έχουν την ίδια διάμεση PCT, ενώ η εναλλακτική είναι ότι διαφέρουν. Το p-value ήταν <0,05 οπότε απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση, οπότε η διάμεσος των ανδρών είναι μεγαλύτερη από αυτή των γυναικών.

Η μηδενική υπόθεση για το τμήμα νοσηλείας είναι ότι στα διάφορα τμήματα νοσηλείας υπάρχει η ίδια διάμεση PCT, ενώ η εναλλακτική είναι ότι διαφέρει. Το p-value ήταν  $<0,05$  οπότε απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση, οπότε η διάμεσος στη ΜΕΘ είναι μεγαλύτερη από αυτή των υπόλοιπων τμημάτων.

Η μηδενική υπόθεση για την ηλικία είναι ότι ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ ηλικίας και PCT είναι 0, ενώ η εναλλακτική είναι ότι διαφέρει από το μηδέν. Το p-value ήταν  $<0,05$  οπότε απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση, οπότε ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ ηλικίας και PCT διαφέρει από το μηδέν.

Η μηδενική υπόθεση για τα λευκά αιμοσφαίρια είναι ότι ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ με την PCT είναι 0, ενώ η εναλλακτική είναι ότι διαφέρει από το μηδέν. Το p-value ήταν  $<0,05$  οπότε απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση, οπότε ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ λευκών αιμοσφαίριων και PCT διαφέρει από το μηδέν.

Η μηδενική υπόθεση για την CRP είναι ότι ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ CRP και PCT είναι 0, ενώ η εναλλακτική είναι ότι διαφέρει από το μηδέν. Το p-value ήταν  $<0,05$  οπότε απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση, οπότε ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ CRP και PCT διαφέρει από το μηδέν.

Ανεξάρτητη μεταβλητή	Διάμεση PCT (εύρος)	Τιμή p
<b>Φύλο</b>		<b>0,03<sup>a</sup></b>
Άνδρες	0,74 (199,95)	
Γυναίκες	0,64 (199,95)	
<b>Τμήμα νοσηλείας</b>		<b><math>&lt;0,001^b</math></b>
ΜΕΘ	1,88 (199,95)	

ΜΑΦ	0,36 (199,95)	
Άλλη κλινική	0,21 (199,95)	
ΤΕΠ Παθολογικό	0,19 (156,8)	
Παθολογική	0,39 (199,95)	
Μαιευτική	0,09 (102,6)	
Πνευμονολογική	0,39 (11,76)	
Ηλικία	0,10 <sup>γ</sup>	<0,001 <sup>γ</sup>
Λευκά αιμοσφαίρια	0,30 <sup>γ</sup>	<0,001 <sup>γ</sup>
CRP	0,49 <sup>γ</sup>	<0,001 <sup>γ</sup>

<sup>α</sup> έλεγχος Mann-Whitney

<sup>β</sup> έλεγχος Kruskal-Wallis

<sup>γ</sup> συντελεστής συσχέτισης Spearman

**Πίνακας 15. Διμεταβλητές συσχετίσεις ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές και την τιμή PCT.**

Έπειτα από τη διμεταβλητή ανάλυση προέκυψε στατιστική σχέση στο επίπεδο του 0,05 ( $p < 0,05$ ) μεταξύ της PCT και 5 ανεξάρτητων μεταβλητών. Για το λόγο αυτόν, εφαρμόστηκε Πολλαπλή Γραμμική Παλινδρόμηση, τα αποτελέσματα της οποίας παρουσιάζονται στον Πίνακα 16.

Ανεξάρτητη μεταβλητή	Συντελεστής b	95% διάστημα εμπιστοσύνης για τον b	Τιμή p	Tolerance
Ηλικία	1,01	1,009 έως 1,018	<0,001	0,977
Λευκά αιμοσφαίρια	1,00003	1,00002 έως 1,00004	<0,001	0,875
CRP	1,01	1,009 έως 1,011	<0,001	0,897

Νοσηλεία στη ΜΕΘ σε σχέση με άλλο τμήμα	0,41	0,35 έως 0,48	<0,001	0,858
---	------	---------------	--------	-------

### **Πίνακας 16. Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την PCT.**

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της Πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, προκύπτουν τα εξής:

- Η αύξηση της ηλικίας κατά ένα έτος αναμένεται να προκαλέσει αύξηση της PCT κατά 1,01 μονάδες.
- Η αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων κατά 1000 αναμένεται να προκαλέσει αύξηση της PCT κατά 1,03 μονάδες.
- Η αύξηση της CRP κατά μια μονάδα αναμένεται να προκαλέσει αύξηση της PCT κατά 1,01 μονάδες.
- Οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ είχαν μεγαλύτερη PCT κατά 0,41 μονάδες σε σχέση με τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε οποιοδήποτε άλλο τμήμα.
- Ο συντελεστής προσδιορισμού του μοντελού ήταν 30% .

Επιπλέον, στον πίνακα 16, όλα τα διαστήματα εμπιστοσύνης δεν περιλαμβάνουν την τιμή 0 που είναι η κρίσιμη τιμή στην γραμμική παλινδρόμηση, οπότε σε όλες τις μεταβλητές προέκυψε στατιστικά σημαντική σχέση στο επίπεδο του 0,05. Επίσης, τα διαστήματα εμπιστοσύνης είναι αρκετά στενά, γεγονός που δηλώνει ότι το τυχαίο σφάλμα δεν είναι μεγάλο.

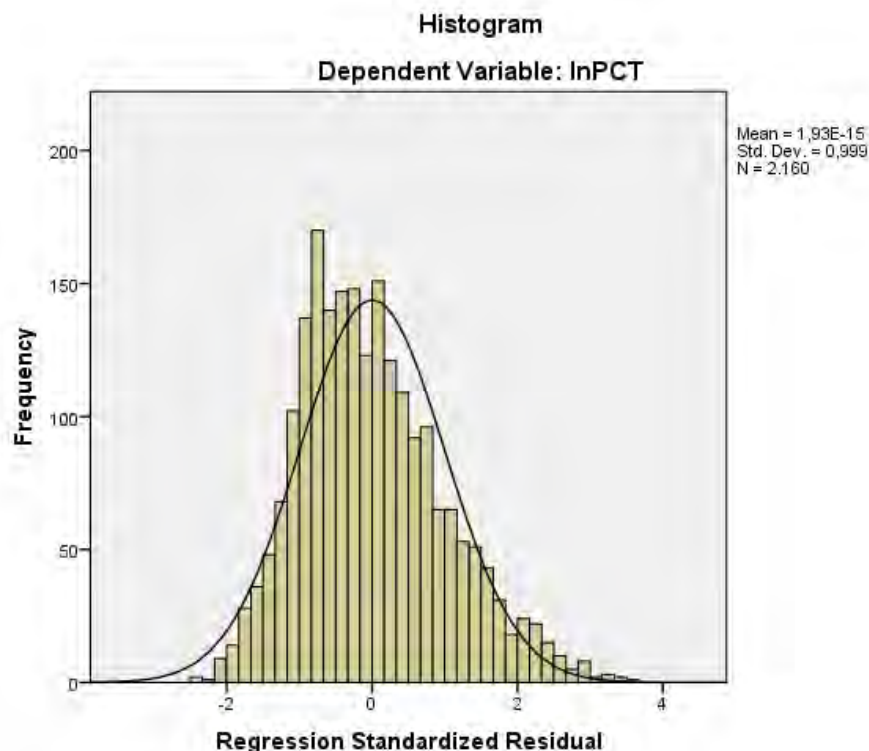
Η εξίσωση παλινδρόμησης του πίνακα 16 είναι η εξής:



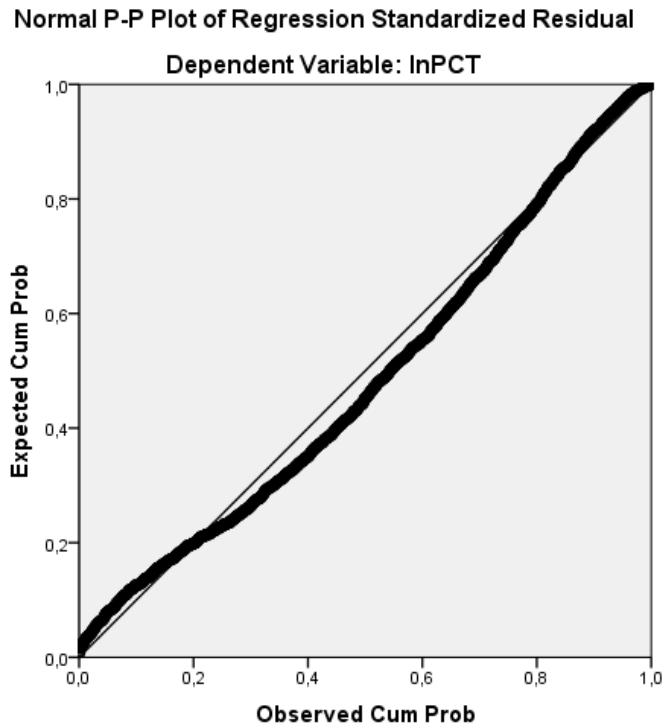
$$PCT = 0,1166 + (\eta\lambda\iota\kappa\iota\alpha * 1,01) + (\lambda\epsilon\upsilon\kappa\acute{\alpha} \text{ \alpha}\iota\mu\omicron\varsigma\phi\alpha\iota\iota\omicron\iota\alpha * 1,00003) + (CRP * 1,01) + (T\mu\eta\mu\alpha * 0,41)$$

Με βάση την εξίσωση αυτή, μπορούν να προβλεφθούν οι τιμές της PCT αντικαθιστώντας πιθανές τιμές για τις ανεξάρτητες μεταβλητές του μοντέλου.

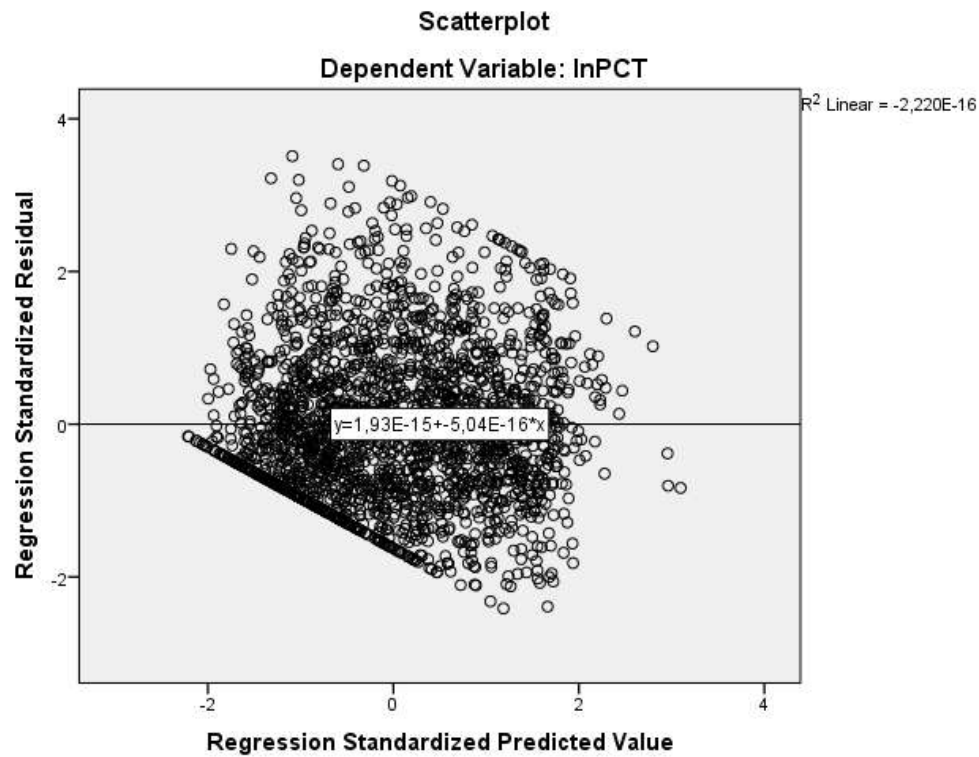
Τα γραφήματα 17, 18 και 19 αφορούν τις προϋποθέσεις εφαρμογής της γραμμικής παλινδρόμησης του παραπάνω μοντέλου του πίνακα 16, όπου φαίνεται πως πληρούνται οι προϋποθέσεις για κανονικότητα, ανεξαρτησία, και ομοσκεδαστικότητα των εκτιμώμενων σφαλμάτων. Επίσης η τιμή για τον έλεγχο Durbin-Watson ήταν 0,44 ενώ στον πίνακα 16 παρουσιάζονται οι τιμές tolerance που ήταν κοντά στην μονάδα.



**Γράφημα 17. Ιστόγραμμα των καταλοίπων του μοντέλου της παλινδρόμησης**



**Γράφημα 18. Διάγραμμα κανονικότητας των τυποποιημένων καταλοίπων του μοντέλου της παλινδρόμησης**



**Γράφημα 19. Διάγραμμα σημείων των καταλοίπων του μοντέλου της παλινδρόμησης**

## ΕΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Rober, J. S. (1991). *Cellular and molecular immunology (Chapter II, pp. 225-243)*. Philadelphia: Saunders.
- Ahmed, N., R., Thorley, D., & Xia, D. (1996). Transgenic mice expressing rabbit c-reactive protein exhibit diminished chemotactic factor-induced alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med*, 153(3), 1141-7.
- Antunes, L. C. S., Visca, P., & Towner, K. J. (2014). *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathogens and Disease*, 71(3), 292-301.
- Assicot, M., Gendrel, D., & Garsin, H. (1993). High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 341(8844), 515-518.
- Aziz, R. K., Kansal, R., Aronow, B. J., Taylor, W. L., Rowe, S. L., Kubal, M.,... Kotb, M. (2010). *PLoS ONE*, 5(4), e9798.
- Balcht, A., & Smith, R. (1994). *Pseudomonas aeruginosa: Infections and Treatment*. USA: Marcel Dekker.
- Ballou, S. P., & Lozanski, G. (1992). Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by c-reactive protein. *Cytokine*, 4(5), 361-8.
- Baumgardner, J., Acker, K., Adefuye, O., Crowley, S. T., Deloache, W., Dickson, J.O.,.....Eckdahl, T. T. (2009). Solving a Hamiltonian Path Problem with a bacterial computer. *J Biol Eng*, 3, 11.
- Becker, K. L., O'Neill, W. J., Sinder, R., Nylen, E., Moore, C. F., & Leng, J. (1993). Hyperprocalcitoninemia in inhalation burn injury a response of the pulmonary neuroendocrine cell? *Anat Rec*, 236(1), 136-151.
- Becker, K. L., Snider, R., & Nylen, E. S. (2008). Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection and sepsis: Clinical utility and limitations. *Crit Care Med*, 36(3), 941-952

- Bernard, G. R., Vincent, J. L., & Laterre, P. F. (2001). Efficacy and safety of Recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*, 344, 699-709.
- Bienvenu, J., Monneret, G., Isaac, G., Bienvenu, F., Putet, G., & Floret, G. (1997). Procalcitonin in bacterial and viral infections in premature infants and neonates, *Shock, suppl. 1*, 27.
- Bihardi, D. J. (1990). Septicaemia – the clinical diagnosis. *J Antim Chemother*, 25 Suppl C, 1-7.
- Billiau, A., & Vandekerckhove, F. (1991) Cytokines and their interactions with other inflammatory mediators in the pathogenesis of sepsis and septic shock. *European journal of Clinical Investigation*, 21(6), 559-573.
- Bone, R. C. (1993). Gram – negative sepsis: A dilemma of modern medicine. *Clin. Microb. Rev*, 6(1), 57-68.
- Bowe, R. C. (1991). The pathogenesis of sepsis. *Ann. Intern. Med*, 115(6), 457-469.
- Braun, N., Marfo, Y., & Von Gartner, C. (2003). CTLA-4 positive T cells in contrast to procalcitonin plasma levels discriminate between severe and uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Ghanaian children. *Trop Med Int Health*, 8(11), 1018-1024.
- Brenner, D. J., Krieg, N. R., & Staley, J. T. (Volume Editors). (2004). Volume 2 The Proteobacteria. In G.M. .Garrity (Ed.), *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. USA: Springer.
- Brigham, K. L. (1991). Oxygen radicals – An important mediator of sepsis and septic shock. *Klin. Wochenschr*, 69, 1004.
- Brunkhorst, F. M., Edberhard, O. K., & Brunkhorst, R. (1998). Early identification of biliary pancreatitis with PCT. *Am J Gastroenterol*, 93, 1191-1192.

- Brunkhorst, F. M., Fotycki, Z. F., & Wagner, J., (1997). Identification of immunactivation of infectious origin by procalcitonin – immunoreactivity in different body fluids. *Clin Intens Care (Abstract)*, 7, 41.
- Brunkhorst, F. M., Forycki, Z. F., & Wagner, J. (1995). Discrimination of infectious and non-infectious etiologies of the adult respiratory distress syndrome (ARDS) with procalcitonin immunoreactivity. *Clin Intens Care*, 6, 3.
- Brunkhorst, F. M., Forycki, Z. F., Beier, W., & Wagner, J. (1995). Early identification of biliary pancreatitis with PCT. A new inflammatory parameter. *Gut*, 37, suppl. 2, 111.
- Brunkhorst, F. M., Heitz, U., & Forycki, Z. F. (1998). Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intens Care Med*, 24, 888-892.
- Cermak, J., Key, N. S., Bach, R. R., Balla, J., Jacob, H. S., & Vercellotti, G. M. (1993). C-reactive protein induces peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood*, 82(2), 513-520.
- Chiesa, C., Panero, A., Rossi, N., Stegagno, M., De Giusti, M., & Osborn, J. F. (1998). Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infec Dis*, 26(3), 664-672.
- Cohen-Poradosu, R., & Kasper, D.L. (2007). Group A streptococcus epidemiology and vaccine implications. *Clin Infect Dis*, 45(7), 863–865.
- Cornelis, H. N., & Mariske, A. M., (1992). Effectiveness of a human monoclonal anti-endotoxin antibody (HA-1A) in Gram – negative sepsis: Relationship to endotoxin and cytokine levels. *J Infect Dis*, 166(6), 1367-1374.
- Dandora, P., Nix, D., Wilson, M. F., Aljida, A., Love, J., & Assicot, M., (1994). Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 79(6), 1605-1608.

Das, I. (1985). Raised c-reactive protein levels in serum from smokers. *Clin Chim Acta*, 153(1), 9-13.

De Werra, I., Jaccard, C., Corradin, S. B., Chiolo, R., Yersin, B., & Gallati, H. (1997). Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors and procalcitonin concentrations. Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock and bacterial pneumonia. *Crit Care Med*, 25(4), 607-613.

Dunn, D. L. (1991). Role of endotoxin and host cytokines in septic shock. *Chest*, 100(3), 164-168.

Eberhard, O. K., Hanbitz, M., Brunkhorst, F. M., Kliem, V., Koch, K. M., & Brunkhorst, R. (1997). Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody – associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum*, 40(7), 1250-1256.

Eberhard, O.K., Langeheid, I., Kuse, E., Brunkhorst, F.M., Kliem, V., & Schlitt, H.J. (1998). Procalcitonin in the early phase after renal transplantation – will it add to diagnostic accuracy? *Clin Transplant*, 12(3), 206-211.

Garrity, G., ed. (2000). *The Proteobacteria. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. (2nd ed., rev. ed.). New York: Springer.

Gendrel, D., Assicot, M., Raymond, J., Moulin, F., Francoul, C. & Badoual, J. (1996). Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J. Pediatrics*, 128(4), 570-573.

Gendrel, D., Raymond, J., Assicot, M., Moulin, F., Iniguez, J.L., & Lebon, P. (1997). Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial and viral meningitis. *Clin Infect Dis*, 24(6), 1240-1242.

- Gendrel, D., Raymond, J., Assicot, M., Moulin, F., Lacombe, C., & Bergeret, M. (1997). Procalcitonin, IL-6 and C-reactive protein in children with severe bacterial or viral infection. *15<sup>th</sup> annual meeting of the ESPID 9 (Abstract)*.
- Gerard, Y., Hober, D., Petitjean, S., Assicot, M., Bohuon, C., Mouton, Y., & Wattré, P. (1995). High serum procalcitonin level in a 4-year-old liver transplant recipient with a disseminated candidiasis. *Infection*, 23(5), 310-311.
- Glauser, M. P., Zanetti, G., Baumgarhner, J. D., & Cohen, J. (1991). Septic shock: Pathogenesis, *Lancet*, 338(8769), 732-736.
- Grant, R. J., Whitehead, T. R., & Orr, J. E. (2000). Streptococcus bovis meningitis in an infant. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(1), 462-463.
- Hammer, C., Reichenspurner, R., Meiser, B., & Reichart, B. (1998). Cytoimmunology in monitoring: the Munich experience. *Transplant Proc*, 30(3), 873-874.
- Hamoudi, W. H., & Baum, L. L. (1991). Anti-c-reactive protein inhibits the calcium – dependent stage of natural killer cell activation. *J Immunol*, 146(8), 2873-8.
- Harris, R. L., Musher, D. M., Bloom, K., Gathe, J., Rise, L., Sugarnon, B., Williams, T. W., & Young, E. J. (1987). Manifestations of sepsis. *Arch Intern Med*, 147(11), 1895.
- Hergert, M., Lestin, H. G., Scherkus, M., Brinker, K., Klett, I., & Stranz, G. (1998). Procalcitonin in patients with sepsis and polytrauma. *Clin Lab*, 44(9), 659-670.
- Itah, A., & Essien, J. (2005). Growth Profile and Hydrocarbonoclastic Potential of Microorganisms Isolated from Tarballs in the Bight of Bonny, Nigeria. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 21(6-7), 1317-1322.
- Jacobs, R. F., & Tabor, D. R. (1990). The immunology of sepsis and meningitis – cytokine biology. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases. Supplementum*, 73, 7-15.



- Jafari, H. S., & Cracken, M. C., (1992). Sepsis and septic shock: A review for the clinicians. *Pediatr. Infect Dis*, 11(9), 739-749.
- Kane, T. D., Alexander, J. W., & Johannigman, J.A. (1998). The Detection of Microbial DNA in the Blood: A Sensitive Method for Diagnosing Bacteremia and/or Bacterial Translocation in Surgical Patients. *Annals of Surgery*, 227(1), 1- 9.
- Kilpatrick, J., & Volanakis, J. (1991). Molecular genetics, structure and function of c-reactive protein. *Immunology Research*, 10(1), 43-53.
- Kloobs, W. E., George, C. G., Olgiate, J. S., Van Pelt, L., McKinnon, M. L., Zimmer, B. L., Muller, E., Weinstein, M. P., & Mirrett, S. (1998). *Staphylococcus hominis* subsp. *novobiosepticus* subsp. nov., a novel trehalose- and N-acetyl-D-glucosamine-negative, novobiocin- and multiple-antibiotic-resistant subspecies isolated from human blood cultures. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 48, 799-812.
- Kormos, R. L., Murali, S., Dew, M. A., Aritage, J. M., Hardesty, R. L., & Borovetz, H. S. (1994). Chronic mechanical circulatory support rehabilitation, low morbidity and superior survival, *Ann Thorac Surg*, 57(1), 51-57.
- Koskenvuo, M. M., Irjala, K., Kinnala, A., Runskanen, O., & Kero, P. (2003). Value of monitoring serum procalcitonin in neonates at risk of infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 22(6), 377-378.
- Kuhn, D. M., Mukherjee, P. K., Clark, T. A., Pujol, C., Chandra, J., Rana A., ....Ghannoum, M. A. (2004). *Candida parapsilosis* Characterization in an Outbreak Setting. *Emerg Infect Dis*, 10(6), 1074-1081.
- Kuse, E. R., Langefeld, I., Jaeger, K., & Klpmann, W. R. (2000). Procalcitonin – a new diagnostic tool in complications following liver transplantation. *Intens Care Med*, 26(2), 187-192.

- Le Moullec, J. M., Jullienne, A., Chenais, J., Lasmoles, F., Guliana, J. M., & Milhaud, G. (1984). The complete sequence of human procalcitonin. *FEBS Letters*, 167(1), 93-97.
- Lever, A., & Mackenzie, I. (2007). Sepsis: Definition, epidemiology and diagnosis. *BMJ*, 335, 879-883.
- MacIntyre, S. S., Schultz, D., & Kushner, I. (1982). Biosynthesis of c-reactive protein. *Ann N Y Acad Sci*, 389(1), 76-87.
- Male, D., Champion, B., Cooke, A., & Owen, M.. (1991). *Advanced Immunology* (2<sup>nd</sup> ed.). London: Gower Medical Publishing.
- Maruna, P., Nedelnikova, K., & Gurlich, R. (2000). Physiology and Genetics of Procalcitonin. *Physiol Res*, 49(Suppl. 1), 57-61.
- McQueary, C. N., Kirkup, B. C., Si, Y., Barlow, M., Actis, L. A., Craft, D. W., & Zurawski, D. V. (2012). Extracellular stress and lipopolysaccharide modulate *Acinetobacter baumannii* surface-associated motility. *Journal of Microbiology*, 50(3), 434-443.
- Meisner, M., Hutzler, A., Tschaikowsky, K., Harig, F., & Von der Emde, J. (1998). Postoperative plasma concentration of procalcitonin and C-reactive protein in patients undergoing cardiac and thoracic surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Engineering*, 3, 174-178.
- Meisner, M., Rauschmayer, C., & Schmidt, J. (1999). Procalcitonin indicates increased risk after cardiovascular surgery. *Shock*, 12, 16-17.
- Meisner, M. (2000). *Procalcitonin (pct), a new innovative infection parameter, biochemical and clinical aspects*. New York: Georg Thieme Verlag.

- Meisner, M., Tschaikowsky, K., Hutzler, A., Schick, C., & Schttler, J. (1998). Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Critical Care*, 2(Suppl. 1), 680-684.
- Meisner, M., Tschaikowsky, K., Schmidt, J., & Schttler, J. (1996). Procalcitonin (PCT) – Indications for a new diagnostic parameter of severe bacterial infection and sepsis in transplantation, immunosuppression and cardiac assist devices. *Crdiovasc Engineering*, 1, 1-10.
- Meisner, M., Tschaikowsy, K., Schmidt, J., & Schüttler, J. (1996). Procalcitonin (PCT) - Indications for a new diagnostic parameter of severe bacterial infection and sepsis in transplantation, immunosuppression, and cardiac assist devices. *Cardiovasc Eng*; 1,67-76.
- Mimoz, O., Benoist, J. F., Edonard, A. R., Assicot, M., Bohuon, C., & Samii, K. (1998). Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intens Care Med*, 24(2), 185-188.
- Monneret, G., Labaune, J. M., Isaac, C., Bienvenu, F., Putet, G., & Bienvenu, J. (1997). Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr*, 86(2), 209-212.
- Monneret, G., Laroche, B., & Bienvenu, J. (1999). Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection*, 27(1), 34-5.
- Mookerjea, S., Francis, J., Hunt, D., Yang C. Y., & Nagpurkar. A. (1994). Rat c-reactive protein causes a charge modification of ldl and stimulates its degradation by macrophages. *Arterioscle Thromb*, 14(2), 282-287.
- Muller, B., White, J. C., Nylen, E. S., Snider, R. H., Becker, K. L., Habener, J. F., & (2001). Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(1), 396-404.

Nyamande, K., & Lalloo, U. G. (2006). Serum procalcitonin distinguishes CAP due to bacteria, Mycobacterium tuberculosis and PJP. *Int J Tuberc Lung Dis*, 10(5), 510-515.

Nylen, E. S., Whang, K. T., Snider, R. H. J., Steinwald, P. M., White, J. C., & Becker, K.L. (1998). Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med*, 26(6), 1001-1006.

Oberhoffer, M., Bitterlich, A., Hentschel, T., Meier-Hellmann, A., Vogelsang, H., & Reinhart, K. (1996). Procalcitonin (ProCt) correlates better with the ACCP/SCCM consensus conference definitions than other specific markers of the inflammatory response. *Clin Intensive Care*, 7, 46.

Oberhoffer, M., Vogelsang, H., Rysswurm, S., Hartung, T., & Reinhart, K. (1999). Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med*, 37(3), 363-368.

O'hara, C. M., Brenner, F. W., & Miller, J. M. (2000). Classification, identification, and clinical significance of Proteus, Providencia, and Morganella. *Clin Microbiol*, 13(4), 534-46.

Peres Bota, D., Mélot, C., Lopes Ferreira, F., & Vincent, J. L. (2003). Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients. *Crit Care Med*, 31(11), 2579-2584.

Petitjean, S., & Assicot, M., & Bohuon, C. (1994). Etude de l' immunoreactivite calcitonine-like au cours des processus infectieux. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 9(5), 302-307

Rau, B., Steinbach, G., Gansauge, F., Mayer, J. M., Grunert, A., & Beger, H. G. (1997). The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut*, 41(6), 832-840.

Ryan, K. J., & Ray, C. G. eds. (2004). *Sherrie Medical Microbiology* (4th ed.). New York: McGraw Hill.

Reinhart, K., Karzai, W., & Meisner, M. (2000). Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med*, 26(9), 1193-200.

Reith, H. B., Mittelketter, U., Debus, E. S., Lang, J., Thiede, A. (1997). Procalcitonin (PCT) immunoreactivity in critical ill patients on a surgical ICU. The Immune Consequences of Trauma. *Shock*, 7, 673-677.

Reith, H. B., Mittelketter, U., Debus, E. S., Kussner, C., & Thiede, A. (1998). Procalcitonin in early detection of postoperative complications. *Dig Surg*, 15(3), 260-265.

Ritter, C., Andrades, M., Frota Jr, M. L. C., Bonatto, F., Pinho, R. A., Polydoro, M.,..... & Dal-Pizzol, F. (2003). Oxidative parameters and mortality in sepsis induced by cecal ligation and perforation. *Intensive Care Med*, 29(10), 1782–1789.

Russwurm, S., Stonans, I., Stonane, E., Wiederhold, M., Luber, A., Zipfel, P. F., Deigner, H. P., & Reinhart, K. (2001). Procalcitonin and CGRP-1 mRNA expression in various human tissues. *Shock*, 16(2), 109-12.

Schlege, L., Grimont, R., Ageron, E., Grimont, P. A. D., & Bouvet, A. (2003). Reappraisal of the taxonomy of the *Streptococcus bovis*/*Streptococcus equinus* complex and related species: description of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* subsp. nov., *S. gallolyticus* subsp. *macedonicus* subsp. nov. and *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* subsp. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 53, 631–645

Schleifer, K., & Kloos, W. E. (1975). Isolation and Characterization of Staphylococci from Human Skin I. Amended Descriptions of *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus saprophyticus* and Descriptions of Three New

Species: *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus haemolyticus*, and *Staphylococcus xylosus*. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 25(1), 62-79.

Schwenger, V., Sis, J., Breitbart, A., & Andrassy, K. (1998). CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection*, 26(5), 274-276.

Segal, R., Kritzman, A., Cividalli, L., Samra, Z., David, M., Tiqva, P. (1996). Treatment of Candida nail infection with terbinafine. *J Am. Acad Dermatol*, 35(6), 958-961.

Silva, A. T., & Cohen, J. (1992). Role of interferon –  $\gamma$  in experimental Gram – negative sepsis. *J Inf Dis*, 166(2), 331-335.

Smith, M. D., Suputtamongkol, Y., Chaowagul, W., Assicot, M., Bohuon, C., Petitjean, S., & White, N. J. (1995). Elevated serum procalcitonin levels in patients with melioidosis. *Clin Infect Dis*, 20(3), 641-645.

Staehler, M., Hammer, C., Meiser, B., Frst, H., Reichart, B., & Schildberg, F.W. (1997). Differential diagnostic of acute rejection and infection with procalcitonin and cytokines. *Langenbecks Arch Chir/Forumband*, 1, 205-209.

Southorn, P. A., & Garth Powis, P. P. (1988). Free radicals in Medicine. I. Chemical nature and biological reactions. (1998). *Mayo Clin Proc*, 63(4), 381-389.

Steel, D., & Whitehead, A. (1994). The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today*, 15(2), 81-87.

Strachan, A. F., Noakes, T. D., Kotzenberg, G., Nel, A. E., & DeBeer, F. C. (1984). C-reactive protein concentrations during long distance running. *Br Med J*, 289, 1249-1251.

- Tenaillon, O., Skurnik, D., Picard, B., & Denamur, E. (2010). The population genetics of commensal *Escherichia coli*. *Nature Reviews Microbiology*, 8, 207–217.
- Tracey, K. J., Fong, Y., & Hesse, D. G. (1987). Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature*, 330, 662-664.
- Tredget, E. E. (1988). Role of interleukin I and human necrosis factor on energy metabolism in rabbits. *Am J Physiol*, 255(6), E760-E768.
- Tofte, R. W., & Williams, D. N., (1982). Clinical and laboratory manifestations of toxic shock syndrome. *Ann Intern Med*, 96 (6 Part 2 ), 843-847.
- Trofa, D., Gácsér, A., & Nosanchuk, J. D. (2008). *Candida parapsilosis*, an Emerging Fungal Pathogen. *Clin Microbiol Rev*, 21(4), 606-625.
- Uzzan, B., Izri, A., & Durand, R. (2006). Serum procalcitonin in uncomplicated falciparum malaria: A preliminary study. *Travel Med Infect Dis*, 4(2), 77-80.
- Van Der Kaay, D. C., De Kleijn, E. D., Dee Rijke, Y. B., Hop, W. C., De Groot, R., & Hazelzet, J. A. (2002). Procalcitonin as a prognostic marker in meningococcal disease. *Intensive Care Med*, 28(11), 1606-1612.
- Van Der Zwet, W. C., Debets-Ossenkopp, Y. J., Reinders, E., Kapi, M., Savelkoul, P. H., Van Elburg, R. M.,....Vandenbroucke-Grauls, C. M. (2002). Nosocomial Spread of a *Staphylococcus capitis* Strain with Heteroresistance to Vancomycin in a Neonatal Intensive Care Unit. *J Clin Microbiol*, 40(7), 2520-2525.
- Van Rossum, A. M. C., Wulkan, R. W., & Oudesluys-Murphy, A. M. (2004). Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *The Lancet Infectious Diseases*, 4(10), 620-630.
- Vincent, J. L., Mendonca, A., & Cantraine, F. (1998). Use of the SOFA score to assess the incidence of the organ dysfunction/failure in intensive care units. *Crit Care Med*, 26(11), 1793-1800.

- Volanakis, J. E. (1997). Acute-phase proteins in rheumatic disease. In: Koopman, W. J. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology (13th edition)*. New York: Lippincott Williams and Wilkins.
- Weinstein, M. P., Murphy, J. R., Reller, L. B., Lichtenstein, K. A. (1983). The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Reviews of Infectious Diseases*, 5(1), 54–70.
- Wendel, A. (1991). Reactive oxygen species, antiproteases and cytokines in sepsis. *Klin Wochenschr*, 69(21-23), 969.
- Whitnack, E. (2012). Sepsis. In: Engleberg, C. N., Dermody, T., & DiRita V. *Schaechter Mechanism of microbiologic diseases (2<sup>nd</sup> ed.)*. Baltimore: Williams and Wilkins.
- Wolkink, G. J., Brouwer, M. C., Buysmann, S., J ten Berge, I., & Hack, C. E. (1996). Crp-mediated activation of complement in vivo. *J Immunol*, 157(1), 473-479.
- Xia, D., & Samols, D. (1997). Transgenic mice expressing rabbit c-reactive protein resistant to endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94(6), 2575-80.
- Yavin, E. J., Yan, L., Desiderio, D. M., & Fridkin, M. (1996). Synthetic peptides derived from the sequence of human c-reactive protein inhibit the enzymatic activities of human leukocyte elastase and human leukocyte cathepsin G. *International Journal of Peptide and Protein Research*, 48(5), 465-476.
- Zentella, A., Manogne, K., & Cerami, A. (1991). The role of cachectin/TNF and other cytokines in sepsis. *Prog Clin Biol Res*, 367, 9-24.
- Zouki, C., Beauchamp, M., & Baron, C. (1997). Prevention of in vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of l-selectin by c-reactive protein and peptides derived from c-reactive protein. *J Clin Invest*, 100(3), 522-529.



## ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ανευλαβής, Σ., Καλτσάς, Κ., & Μπούρος, Δ. (2014). Η προκαλσιτονίνη ως δείκτης βακτηριακής λοίμωξης στους ηλικιωμένους ασθενείς. *ΠΝΕΥΜΩΝ*, 27(1), 11-15.

Βαλλιάνου, Ν., & Κουταλάς, Π., (2008). Προκαλσιτονίνη και λοιμώξεις. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 25(5), 602-604.

Γερμένης, Α. Ε. (1993). *Το σύστημα του συμπληρώματος: Κλινική προσέγγιση*. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις ΒΗΤΑ.

Πετρικός, Λ.Γ., «Εισαγωγή στις λοιμώξεις», Καθηγητής Παθολογίας – Λοιμώξεων, Διευθυντής Δ΄ Παθολογικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ.

Τσεπάνης, Κ., (2014), Διπλωματική εργασία « Η προκαλσιτονίνη ως διαγνωστικός δείκτης σήψης και καθοριστικός παράγοντας για την κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία » , Θεσσαλονίκη.